

WO2006080574

Publication Title:

1,3-DIHYDRO-2H-INDOLE-2-ONE COMPOUND AND PYRROLIDINE-2-ONE COMPOUND FUSED WITH AROMATIC HETEROCYCLE

Abstract:

Abstract of WO2006080574

It is intended to provide a drug which is efficacious against pathological conditions relating to arginine-vasopressin V1b receptor. More particularly speaking, it is intended to provide a drug which has a therapeutic or preventive effect on depression, anxiety, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea, eating disorders, hypertension, digestive diseases, drug addiction, epilepsy, brain infarction, brain ischemia, brain edema, head injury, inflammation, immune diseases, alopecia and so on. As the results of intensive studies, a novel 1,3-dihydro-2H-indole-2-one compound and a pyrrolidine-2-one compound fused with an aromatic heterocycle, which are highly selectively antagonistic to arginine-vasopressin V1b receptor, have high metabolic stabilities and show favorable migration into the brain and high concentrations in the plasma, are found out, thereby achieving the above object. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(43) 国際公開日
2006年8月3日 (03.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/080574 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 209/40 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 1/14 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

[続業有]

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/301913

(22) 国際出願日:

2006年1月30日 (30.01.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-021010 2005年1月28日 (28.01.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 関口 喜功 (SEKIGUCHI, Yoshinori) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 桑田 剛志 (KUWADA, Takeshi) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 林 真知 (HAYASHI, Masato) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 野沢 大 (NOZAWA, Dai) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高

田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 天田 由合 (AMADA, Yurii) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 柴田 剛 (SHIBATA, Tsuyoshi) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山本 修寛 (YAMAMOTO, Shuji) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 太田 裕之 (OHTA, Hiroshi) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大久保 武利 (OKUBO, Taketoshi) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小網 武史 (KOAMI, Takeshi) [JP/JP]: 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小林 浩, 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.): 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井塚・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロッパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続業有]

(54) Title: 1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-2-ONE COMPOUND AND PYRROLIDINE-2-ONE COMPOUND FUSED WITH AROMATIC HETEROCYCLE

(54) 発明の名称: 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物

(57) Abstract: It is intended to provide a drug which is efficacious against pathological conditions relating to arginine-vasopressin V1b receptor. More particularly speaking, it is intended to provide a drug which has a therapeutic or preventive effect on depression, anxiety, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea, eating disorders, hypertension, digestive diseases, drug addiction, epilepsy, brain infarction, brain ischemia, brain edema, head injury, inflammation, immune diseases, alopecia and so on. As the results of intensive studies, a novel 1,3-dihydro-2H-indole-2-one compound and a pyrrolidine-2-one compound fused with an aromatic heterocycle, which are highly selectively antagonistic to arginine-vasopressin V1b receptor, have high metabolic stabilities and show favorable migration into the brain and high concentrations in the plasma, are found out, thereby achieving the above object.

(57) 要約: 本発明の目的は、アルギニン-バソプレッシンV1b受容体に関する病態に有効な薬物を提供することである。さらに詳しく説明すると、本発明の目的は、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症などに対して治療効果又は予防効果を有する薬物を提供することにある。本発明者らは、鋭意検討した結果、アルギニン-バソプレッシンV1b受容体に高選択的に拮抗し、代謝安定性に優れ、良好な脳内移行性と高い血漿中濃度を示す、新規1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物を見出し、本発明を完成した。



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(51) 国際特許分類 [続業有]:

<i>A61P 25/22</i> (2006.01)	<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/24</i> (2006.01)	<i>C07D 401/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/36</i> (2006.01)	<i>C07D 403/04</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)	<i>C07D 403/12</i> (2006.01)
<i>A61P 37/02</i> (2006.01)	<i>C07D 403/14</i> (2006.01)
<i>A61P 43/00</i> (2006.01)	<i>C07D 405/14</i> (2006.01)
<i>C07C 309/37</i> (2006.01)	<i>C07D 413/04</i> (2006.01)
<i>C07D 209/44</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>C07D 401/04</i> (2006.01)	

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物

5 背景技術

アルギニン-パソプレッシン (AVP) は9個のアミノ酸よりなるペプチドで主に視床下部で合成され、下垂体後葉ホルモンとして血漿浸透圧、血圧及び体液量の調節に深く関与している。

- AVP受容体は、これまでV1a、V1b及びV2受容体の3つのサブタイプがクローニングされており、全て7回膜貫通型受容体であることが知られている。V2受容体は、Gsと共役しcAMP量を増加させる。V1a受容体は、Gq/11と共役してPI応答を促進し、細胞内Caを増加させる。V1a受容体は、脳、肝臓、副腎、血管平滑筋などに発現しており、血管収縮作用に関与する。一方、V1b受容体も、V1a受容体と同様にGq/11と共役し、PI応答を促進する(非特許文献1・非特許文献2)。V1b受容体は、下垂体に最も多く存在し(前葉のACTH分泌細胞の90%以上に発現)、AVPによる下垂体前葉からのACTH分泌に関与すると推測されている。V1b受容体は、下垂体以外にも脳広域に存在し、海馬、扁桃体、嗅内皮質

- (entorhinal cortex) などの辺縁系、大脳皮質、嗅球、セロトニン神経系の起始核である縫線核にも多く存在する(非特許文献3・非特許文献4)。

- 最近、V1b受容体とうつ症、不安神経症との関連が示唆されており、V1b受容体アンタゴニストの有用性が研究されている。V1b受容体KOマウスでは攻撃的な振る舞い(aggressive behavior)が減少することが示された(非特許文献5)。また、V1b受容体アンタゴニストを中隔野へ注入することにより、高架式十字迷路試験において開放路滞在時間が延長すること(抗不安様作用)が報告された(非特許文献6)。最近、末梢投与可能な1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物であるV1b受容体特異的アンタゴニストが創出された(特許文献1~7)。また、1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物の種々動物モデルにおいて、抗うつ及び抗不安作

用が報告されている（非特許文献7・非特許文献8）。特許文献1で開示された化合物は、V1b受容体到高親和性（ 1×10^{-9} mol/L \sim 4×10^{-9} mol/L）かつ選択的に作用する化合物であるが、AVP、AVP+CRFおよび拘束ストレス誘発ACTH増加に何れも拮抗する。

- 5 また、特許文献1～7では、1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの1位に結合したベンゼンスルホニル部へフッ素原子置換アルコキシ基を導入した化合物、ベンゼンスルホニル部へ3つの置換基を導入した化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物等は開示されていない。

10 文献リスト

- 非特許文献1： Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994.
- 非特許文献2： Lolait S, Brownstein M, PNAS, 92, 6783-6787, 1995.
- 非特許文献3： Vaccari C, Ostrowski N, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998.
- 15 非特許文献4： Hernando F, Burbach J, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001.
- 非特許文献5： Wersinger SR, Toung WS, Mol, Psychiatry, 7, 975-984, 2002.
- 20 非特許文献6： Liebsch G, Engelmann M, Neurosci, Lett. 217, 101-104, 1996.
- 非特許文献7： Gal CS, Le Fur G, 300, 1122-1130, 2002.
- 非特許文献8： Griebel G, Soubrie P, 99, 6370a-6375, 2002.
- 特許文献1： WO01/55130号公報
- 25 特許文献2： WO01/55134号公報
- 特許文献3： WO01/64668号公報
- 特許文献4： WO01/98295号公報
- 特許文献5： WO03/008407号公報
- 特許文献6： WO2004/009585号公報

特許文献 7 : WO 2005/030755 号公報

発明の開示

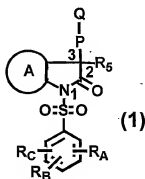
本発明の目的は、様々な用途に使用しうる新規化合物を提供することにある。

- 5 本発明の目的は、アルギニン-バソプレッシン V 1 b 受容体に関する病態に有効な薬物を提供することである。さらに詳しく説明すると、本発明の目的は、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症などに対して治療効果又は予防効果
- 10 効果を有する薬物を提供することにある。

- 本発明者らは、鋭意検討した結果、アルギニン-バソプレッシン V 1 b 受容体
- 15 体至高選択的に拮抗し、代謝安定性に優れ、良好な脳内移行性と高い血漿中濃度を示す、新規 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジニン-2-オン化合物を見出し、本発明を完成した。

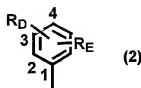
すなわち、本発明は、以下の発明を提供する。

[1] 式 (1)



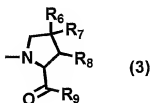
- (式中、A 環は炭素原子数 6 ~ 14 のアリール基、又は芳香族複素素環基を示し、
- 20 A 環は、R₁、R₂、R₃及び R₄ の下記に定義される 1 ~ 4 個の基で置換されても良く、R₁、R₂、R₃及び R₄ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数 1 ~ 5 のアルキル基、下記置換基 A 群から選ばれる 1 ~ 5 個の基で置換され

- た炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 2～5 のアルケニル基、炭素原子数 2～5 のアルキニル基、炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、炭素原子数 6～14 のアリールオキシ基、モノーアルキルアミノ基、
- 5 ジーアルキルアミノ基、モノーアリールアミノ基、ジーアリールアミノ基、カルバモイル基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジーアルキルアミノカルボニル基、モノーアリールアミノカルボニル基、ジーアリールアミノカルボニル基、メルカプト基、炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、炭素原子数 1～5 のアルキルスルフィニル基、炭素原子数 1～5 のアルキルスルホニル基、炭素
- 10 原子数 6～14 のアリール基、下記置換基 B 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリール基、複素環基、又は下記置換基 C 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された複素環基から選ばれる基を示すか、又は、 R_1 と R_2 、 R_2 と R_3 、又は R_3 と R_4 のいずれか 1 組は、一緒になって、炭素原子数 3～6 のアルキレン基、炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基、
- 15 ハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基、式— $(CH_2)_m-O-$ で表される基、又は式— $(CH_2)_m-NR^{\circ}-$ で表される基を示し、
- m は、2～4 の整数を示し、
- R° は、水素原子、炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 7～19
- 20 のアラルキル基、炭素原子数 1～5 のアルキルカルボニル基、炭素原子数 6～14 のアリールカルボニル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基、又は炭素原子数 7～19 のアラルキルオキシカルボニル基を示し；
- P は、単結合、又は炭素原子数 1～5 のアルキレン基を示し；
- Q は、炭素原子数 6～14 のアリール基、下記置換基 D 群から選ばれる 1～
- 25 5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリール基、芳香族複素環基、下記置換基 E 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された芳香族複素環基、
- 又は式 (2)



- (式中、 R_D 及び R_E は、2位と3位、又は3位と4位の置換位置にあり、 R_D 及び R_E は、一緒になって、炭素原子数3～6のアルキレン基、炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3の
- 5 アルキレンジオキシ基、式 $-(CH_2)_{m'}-O-$ で表される基、式 $-(CH_2)_{m'}-NR^{o'}-$ で表される基、式 $-(CH_2)_{m'}-S-$ で表される基、式 $-O-(CH_2)_{m'}-NR^{o'}-$ で表される基、式 $-O-(CH_2)_{m'}-S-$ で表される基、式 $-NR^{o'}-(CH_2)_{m'}-S-$ で表される基、又は式 $-S-(CH_2)_{m'}-S-$ で表される基を示し、 m' は、2～4の整数を示し、 $R^{o'}$ は、
- 10 水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数7～19のアラルキル基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数6～14のアリーラルカルボニル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、又は炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニル基を示す。)で表される基を示し；
- R_6 は、式(3)

15



- (式中、 R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、又は式 $-OR_{10}$ で表される基を示し、 R_7 は水素原子、ハロゲン原子、式 $-SR_{10}$ で表される基、又は式 $-NR_{10}R_{11}$ で表される基を示し、 R_8 は水素原子、ハロゲン原子、又はヒドロキシル基(但し、(I) R_6 が水素原子であり、 R_7 がハロゲン原子、式 $-SR_{10}$
- 20 で表される基、又は式 $-NR_{10}R_{11}$ で表される基である場合、 R_8 は水素原子を示し、(I I) R_6 及び R_7 が水素原子である場合、 R_8 はヒドロキシル基、又はハロゲン原子であり、(I I I) R_6 がハロゲン原子であり、 R_7 がハロ

ゲン原子である場合、 R_8 は水素原子であり、(IV) R_6 が式-OR₁₀で表される基である場合、 R_7 は水素原子であり、 R_8 は水素原子、又はヒドロキシル基である。)を示すか、

又は R_6 と R_7 は、一緒になって、オキシ基を示し、

- 5 R_9 は、式-OR₁₂で表される基、式-SR₁₃で表される基、又は式-NR₁₄R₁₅で表される基を示し、

- R_{10} は、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、下記置換基G群から選ばれる1~5個の基で置換された炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数2~5のアルケニル基、炭素原子数1~5のアルキルカルボニル基、炭素原子数1~5のアルコキシカルボニル基、モノ-アルキルアミノカルボニル基、ジ-アルキルアミノカルボニル基、モノ-アリアルアミノカルボニル基、モノ-アルキルアミノチオカルボニル基、又はモノ-アリアルアミノチオカルボニル基を示し、

R_{11} は水素原子、又は炭素原子数1~5のアルキル基を示し、

- 15 R_{12} は、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、下記置換基H群から選ばれる1~5個の基で置換された炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数3~8のシクロアルキル基、炭素原子数6~14のアリアル基、炭素原子数7~19のアラルキル基、又は複素環基を示し、

- R_{13} は、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、又は炭素原子数3~8のシクロアルキル基を示し、

- R_{14} は、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、下記置換基I群から選ばれる1~5個の基で置換された炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数3~8のシクロアルキル基、炭素原子数6~14のアリアル基、複素環基、炭素原子数1~5のアルキルスルホニル基、式-OR₁₆で表される基、又は
- 25 式-NR₁₇R₁₈で表される基を示し、

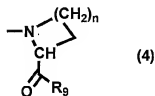
R_{15} は、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数1~5のアルキル基、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、又は炭素原子数3~8のシクロアルキル基を示すか、又は R_{14} と R_{15} は隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環基、炭素原子数1~5のアルキル基で置換された含窒素複素環基、ジ-アルキ

ルアミノ基で置換された含窒素複素環基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基で置換された含窒素複素環基、複素環基で置換された含窒素複素環基、又はアミノ基で置換された含窒素複素環基を示し、

- 5 R_{16} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキルカルボニル基、炭素原子数6～14のアリールカルボニル基、又は式- (CO) - (複素環) で表される基を示し、

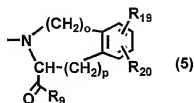
- 10 R_{17} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキルカルボニル基、炭素原子数6～14のアリールカルボニル基、又は式- (CO) - (複素環) で表される基を示し、

- 15 R_{18} は、水素原子又は炭素原子数1～5のアルキル基を示すか、又は R_{17} と R_{18} は隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環基を示す。) で表される基、式(4)



(式中、nは1～3の整数を示し、 R_9 は、上記と同じである。) で表される基、

- 20 式(5)



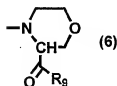
(式中、 o 及び p は、独立して、0～2の整数を示し、 o と p の和は、1又は2を示し、

R_{19} は、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、アミノ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、又は炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基を示し、

R_{20} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、

R_9 は、上記と同じである。) で表される基、

10 式 (6)



(式中、 R_9 は、上記と同じである。) で表される基、

式 (7)



15 (式中、Yは、メチレン基、酸素原子、式-NH-で表される基、式-O-CH₂-で表される基、式-NH-CH₂-で表される基、又は式-NH-CH₂-CH₂-で表される基を示し、

Zは、式-(CH₂)_q-で表される基、カルボニル基、式-(CO)-(CH₂)_q-で表される基、式-(CO)-NH-で表される基、式-(C

20 S)-NH-で表される基、又は単結合を示し、

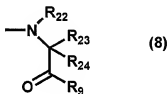
q は、1～5の整数を示し、

B環は、5～9員の含窒素複素環基を示し（B環におけるNは窒素原子を示す。）

B環におけるDは、炭素原子又は窒素原子を示し、

- 5 R_{21} は、炭素原子数6～14のアリール基、下記置換基L群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、又は下記置換基M群から選ばれる1～5個の基で置換された複素環基を示す。）で表される基、
- 式（8）

10



（式中、 R_{22} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基G群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は複素環基を示し、

- 15 R_{23} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基N群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は複素環基を示し、

- R_{24} は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は炭素原子数3～8のシクロアルキル基（但し、 R_{23} 及び R_{24} の組み合わせとして、好ましくは、(I) R_{23} が水素原子であり、かつ、 R_{24} が水素原子であるか、

- 25 (I I) R_{23} が炭素原子数1～5のアルキル基、又は下記置換基N群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基であり、かつ

R_{24} が水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、又はヒドロキシル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基であるか、

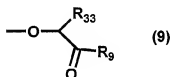
- (I I I) R_{23} が炭素原子数6～14のアリール基であり、かつ R_{24} が水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は炭素原子数3～8のシクロアルキル基であるか、

(I V) R_{23} が炭素原子数2～5のアルケニル基であり、かつ R_{24} が水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数2～5のアルケニル基であるか、又は

- 10 (V) R_{23} が炭素原子数3～8のシクロアルキル基であり、かつ R_{24} が水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基である。)を示すか、又は R_{23} と R_{24} は隣接する炭素原子と共に、炭素原子数3～8のシクロアルキル基を示し、 R_9 は、上記と同じである。)で表される基、

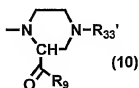
式(9)

15



(式中、 R_{33} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基O群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は複素環基を示し、

- 20 R_9 は、上記と同じである。)で表される基を示すか、
又は式(10)



(式中、 R_{g3} は、水素原子、炭素原子数 1～5 のアルキル基、下記置換基 P 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 6～14 のアリール基、又は複素環基を示し、

5 R_g は、上記と同じである。) で表される基を示し;

(i) A 環が炭素原子数 6～14 のアリール基であり、Q が炭素原子数 6～14 のアリール基、下記置換基 D 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリール基、又は上記式 (2) で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒になって炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基を

10 形成する基である場合、

(i-1) R_A が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、又は炭素原子数 1～5 のアルキル基であり、 R_B が炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_c が水素原子であるか、

15 (i-2) R_A が炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_B 及び R_c が、独立して、炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であるか、

(i-3) R_A が炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基であり、 R_B が炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、又は炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_c が水素原子であるか、又は

20 (i-4) R_A がフッ素原子で置換された炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_B が水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、フッ素原子で置換された炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、炭素原子数 1～5 のアルキルスルフィニル基、又は炭素原子数 1～5 のアルキルスルホニル基であり、 R_c が水素原子、又は炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であ

25 り、

(i i) A 環が芳香族複素環基であり、Q が炭素原子数 6～14 のアリール基、下記置換基 D 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリール基、上記式 (2) で表される基、芳香族複素環基、又は

下記置換基E群から選ばれる1～5個の基で置換された芳香族複素環基である場合、

R_A、R_B及びR_Cは、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基から選ばれる基を示し、

(iii) A環が炭素原子数6～14のアリール基であり、Qが上記式(2)で表される基、芳香族複素環基、又は下記置換基E群から選ばれる1～5個の基で置換された芳香族複素環基である場合、

(iii-1) R_Aが炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はトリフルオロメトキシ基であり、R_Bが炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、R_Cが炭素原子数1～5のアルコキシ基であるか、又は、

(iii-2) R_Aが1～2個のフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、又は3～5個のフッ素原子で置換された炭素原子数2～5のアルコキシ基であり、R_Bが炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、R_Cが水素原子であり；

置換基A群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数6～14のアリールカルボニルオキシ基、シアノ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジーアルキルアミノカルボニル基、ジアーリールアミノカルボニル基、炭素原子数6～14のアリール基及び複素環基を示し、

置換基B群は、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、

炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基、ジールキルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び炭素原子数1～5のアルキルチオ基を示し、

置換基C群は、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、シアノ基、カルボキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基及び炭素原子数1～5のアルキルチオ基を示し、

- 置換基D群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基F群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数2～5のアルキニル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、メルカプト基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、及び炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基を示し、

置換基E群は、炭素原子数1～5のアルキル基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、及び炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、

- 置換基F群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ホルミル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、モノールキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミノ基、シアノ基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基、及び炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基を示し、

- 置換基G群は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、モノールキルアミノカルボニル基、ジールキルアミノカルボニル基、モノールキルアミノカルボニル基、ジールキルアミノカルボニル基、式-(C(O))- (複素環) で表される基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数7～19のアラルキルオ

- キシ基、炭素原子数 6～14 のアリールオキシ基、式-O-（複素環）で表される基、炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアリールアミノ基、ジーアリールアミノ基、炭素原子数 1～5 のアルキルカルボニルアミノ基、炭素原子数 7～19 のアラ
5 ルキルカルボニルアミノ基、式-NH-（C=O）-（複素環）で表される基、炭素原子数 6～14 のアリールスルホニルアミノ基、炭素原子数 1～5 のアルキル基で置換された炭素原子数 6～14 のアリールスルホニルアミノ基、ニトロ基で置換された炭素原子数 6～14 のアリールスルホニルアミノ基、炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、炭素原子数 7～19 のアラールキルチオ基、炭素
10 原子数 6～14 のアリールチオ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数 6～14 のアリールチオ基、炭素原子数 1～5 のアルキル基で置換された炭素原子数 6～14 のアリールチオ基、式-S-（複素環）で表される基、炭素原子数 6～14 アリールスルホニル基、炭素原子数 1～5 のアルキル基で置換された炭素原子数 6～14 のアリールスルホニル基、炭素原子数 3～8 のシクロアル
15 キル基、炭素原子数 3～8 のシクロアルケニル基、炭素原子数 6～14 のアリール基、下記置換基 J 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリール基、複素環基、及び下記置換基 K 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された複素環基を示し、

- 置換基 H 群は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、炭素
20 原子数 1～5 のアルコキシ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジーアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基、炭素原子数 3～8 のシクロアルケニル基、及び複素環基を示し、
- 25 置換基 I 群は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジーアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基、メルカプト基、炭素原子数 1～

5のアルキルチオ基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、及び複素環基を示し、

- 置換基J群は、シアノ基、ハロゲン原子、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ニトロ基、及び炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基を示し、

- 置換基K群は、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基、炭素原子数6～14のアリール基、及び炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基を示し、

- 置換基L群は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基、ジールキルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、炭素原子数6～14のアリールチオ基、及び複素環基を示し、

- 置換基M群は、ハロゲン原子、及び炭素原子数1～5のアルキル基を示し、
- 置換基N群は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、メルカプト基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニル基、炭素原子数6～14のアリールオキシカルボニル基、式—(CO)—O—(複素環)で表される基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数6～14のアリールカルボニルオキシ基、式—O—(CO)—(複素環)で表される基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、モノールアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基、炭素原子数7～19のアラルキルカルボニルアミノ基、炭素原子数6～14のアリールカルボニルアミノ基、式—NH—(CO)—(複素環)で表される基、炭素原子

- 数1～5のアルキルスルホニルアミノ基、炭素原子数6～14のアリールスルホニルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～14のアリールスルホニルアミノ基、式 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ （複素環）で表される基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数7～19のアラルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリールチオ基、式 $-\text{S}-$ （複素環）で表される基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニルアミノ基、炭素原子数6～14のアリールオキシカルボニルアミノ基、式 $-(\text{CO})-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ （式中、 R_{14} 及び R_{15} は上記と同じである。）で表される基、式 $-\text{NR}_{28}-$ （ $\text{C}=\text{NR}_{27}$ ） $-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ （式中、 R_{25} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、又はニトロ基を示し、 R_{26} 、 R_{27} 及び R_{28} は、独立して、水素原子、又は炭素原子数1～5のアルキル基を示す。）で表される基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、及び炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基を示し、
- 20 置換基O群は、アミノ基、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、炭素原子数6～14のアリール基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7
- 25 ルキルオキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニルアミノ基、式 $-(\text{CO})-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ （式中、 R_{14} 及び R_{15} は上記と同じである。）で表される基、及び式 $-\text{NR}_{32}-$ （ $\text{C}=\text{NR}_{31}$ ） $-\text{NR}_{29}\text{R}_{30}$ （式中、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 及び R_{32} は、

独立して、水素原子、又は炭素原子数1～5のアルキル基を示す。)で表される基を示し、

置換基P群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニル基、炭素原子数6～14のアリール基、及び複素環基を示す。)で表される1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物若しくは芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩。

[2] A環がR₁、R₂、R₃及びR₄から選ばれる1～4個の基で置換されても良い芳香族複素環基であり、R_A、R_B及びR_Cは、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基から選ばれる基(但し、R_A、R_B及びR_Cの少なくとも一つはフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基である。)である上記[1]記載の芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[3] A環がR₁、R₂及びR₃から選ばれる1～3個の基で置換されても良いピリジン環であり、R₁、R₂及びR₃は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、置換基A群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数2～5のアルキニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、モノ-アルキルアミノ基、ジ-アルキルアミノ基、モノ-アリールアミノ基、ジ-アリールアミノ基、カルバモイル基、モノ-アルキルアミノカルボニル基、ジ-アルキルアミノカルボニル基、モノ-アリールアミノカルボニル基、ジ-アリールアミノカルボニル

- 基、メルカプト基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、炭素原子数6～14のアリール基、置換基B群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、又は置換基C群から選ばれる
- 5 1～5個の基で置換された複素環基を示すか、 R_1 と R_2 又は R_2 と R_3 のいずれか1組は、一緒になって、炭素原子数3～6のアルキレン基、炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基、式 $-(CH_2)_m-O-$ で表される基（式中、 m は上記と同じである。）又は式 $-(CH_2)_m-NR^{\circ}-$ で表される基（式中、 m 及び R° は上記と同じである。）を示す上記〔2〕記載の芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。
- 10 [4] R_1 、 R_2 及び R_3 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子であり、 Q が、炭素原子数6～14のアリール基、又は「水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数1～5のアルコキシ基」から選ばれる1～5
- 15 個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基であり、 R_5 が、式（3）（ここで、 R_6 はヒドロキシル基であり、 R_7 は水素原子であり、 R_8 は水素原子であり、 R_9 はジ-アルキルアミノ基である。）であり、 R_A 及び R_B は、独立して、炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基（但し、少なくとも一方は
- 20 フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基である。）であり、 R_C が、水素原子である上記〔3〕記載の芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。
- [5] A環が R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の1～4個の基で置換されても良いベンゼン環であり、
- 25 Q が、炭素原子数6～14のアリール基、置換基D群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、又は上記式（2）で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒になって炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基を形成する基であり、

R_A 、 R_B 及び R_C は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基から選ばれる基（但し、 R_A 、 R_B 及び R_C の少なくとも一つはフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基である。）である上記[1]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

- 5 [6] R_6 が、式(3)である上記[5]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

- 10 [7] R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、独立して、水素原子、カルボキシル基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子1～5個で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアル

- 15 コキシ基、カルバモイル基、又は複素環基を示し、

Pは、単結合、又は炭素原子数1～5のアルキレン基を示し、

- 20 Qは、炭素原子数6～14のアリール基、下記置換基D' 群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、又は上記式(2)で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒になって炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基を形成する基を示し、

R_6 が、式(3)（ここで、 R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、又は式-O R_{10} で表される基を示し、

R_6 が水素原子、 R_7 がハロゲン原子の場合、 R_8 は水素原子を示し、

- 25 R_6 及び R_7 が水素原子の場合、 R_8 はヒドロキシル基、又はハロゲン原子を示し、

R_6 がハロゲン原子の場合、 R_7 はハロゲン原子、 R_8 は水素原子を示し、

R_6 が式-O R_{10} で表される基の場合、 R_7 は水素原子、 R_8 は水素原子、又はヒドロキシル基を示し、

又は、 R_6 、 R_7 は一緒になってオキシ基を示し、

R_9 は、式- OR_{12} （式中、 R_{12} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数7～19のアラルキル基を示す。）で表される基、又は式- $NR_{14}R_{15}$ で表される基を示し、

R_{10} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、「シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、ジールキルアミノ基、複素環基、又は炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数2～5のアルケニル基を示し、

R_{14} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、「ヒドロキシル基、又はジールキルアミノ基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基を示し、

R_{15} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又はヒドロキシル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、を示すか、又は R_{14} と R_{15} は隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された含窒素複素環基、ジールキルアミノ基で置換された含窒素複素環基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基で置換された含窒素複素環基、又はアミノ基で置換された含窒素複素環基を示し、

置換基D'群は、「ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基F'群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、ジールキルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリール基、2-、3-、又は4-ピリジル基、1-、2-、又は3-ピロリジニル基、1-、2-、3-、又は4-ペリジル基、1-、又は2-ピペラジニル基、又は2-、3-、又は4-モルホリニル基」を示し、

置換基F'群は、「ヒドロキシル基、ホルミル基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、モノーシクロアルキルアミノ基、アルキルシクロアル

- キルアミノ基、シアノ基、炭素原子数6～14のアリール基、1-、2-、又は3-ピロリジニル基、1-、2-、3-、又は4-ピペリジル基、1-、又は2-ピペラジニル基、2-、3-、又は4-モルホリニル基、1H-テトラゾール-5-イル基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基、及び炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基」を示す上記〔6〕記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

- 〔8〕 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はカルバモイル基であり、
- Pが、単結合であり、
- Qが、下記置換基D'群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、又は上記式(2)で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒になって炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基を形成する基であり、
- 15 R_{10} が、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、又は「シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ジ-アルキルアミノ基、複素環基、又は炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数2～5のアルケニル基であり、
- 20 R_{15} が、水素原子、又は炭素原子数1～5のアルキル基であるか、又は R_{15} は R_{14} と隣接する窒素原子と一緒になり、含窒素複素環基であり、
- 置換基D'群は、「ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基F'群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子
- 25 数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、ジ-アルキルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリール基、4-ピペリジル基、1-ピペリジル基、又は4-モルホリニル基」を示し、

置換基F'の群は、「ヒドロキシル基、モノーアルキルアミノ基、ジールキ
ルアミノ基、モノーシクロアルキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミ
ノ基、シアノ基、炭素原子数6～14のアリール基、1-ピロリジニル基、1-
ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、1H-テトラゾ
5 ルー5-イル基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基、及び
炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基」を示す上
記〔7〕記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又は
その医薬上許容される塩。

〔9〕R₉が、式（4）である上記〔5〕記載の1, 3-ジヒドロ-2H-イ
10 ンドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

〔10〕R₁、R₂、R₃及びR₄が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又
は炭素原子数1～5のアルキル基であり、

Pが、単結合であり、

Qは、炭素原子数6～14のアリール基、「炭素原子数1～5のアルキル基、
15 又は炭素原子数1～5のアルコキシ基」からなる群から選ばれる1～5個の基
で置換された炭素原子数6～14のアリール基を示し、

R₉が、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ジールキルア
ミノ基、又は4-(4-ピリジニル)-ピペラジン-1-イル基である上記
〔9〕記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はそ

20 の医薬上許容される塩。

〔11〕R₅が、式（5）である上記〔5〕記載の1, 3-ジヒドロ-2H-
インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

〔12〕R₁、R₂、R₃及びR₄が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子
を示し、

25 Pが、単結合であり、

Qが、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14の
アリール基であり、

R₁₉及びR₂₀が、それぞれ水素原子であり、

R₉が、ジールキルアミノ基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_C が、水素原子である上記[11]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-イン
ドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

- 5 [13] R_E が、式(6)である上記[5]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-
インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[14] R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子
を示し、

Pは、単結合を示し、

- 10 Qは、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14の
アリール基を示し、

R_9 が、ジアルキルアミノ基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

- 15 R_C が、水素原子である上記[13]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-イン
ドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[15] R_E が、式(7)である上記[5]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-
インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

- [16] R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子
20 を示し、

Pが、単結合であり、

Qが、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14の
アリール基であり、

Zが、単結合であり、

- 25 B環が、6員の含窒素複素環基であり、

B環におけるDが、窒素原子であり、

R_{21} が、複素環基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_c が、水素原子である上記 [15] 記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-イン
ドール-2-オン誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[17] R_g が、式 (8) である上記 [5] 記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-
インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

- 5 [18] R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子
を示し、

Pが、単結合であり、

Qが、炭素原子数1~5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6~14の
アリール基であり、

- 10 R_{22} が、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、「オキシ基、ヒドロ
キシル基、炭素原子数6~14のアリール基、又は複素環基」から選ばれる1
~5個の基で置換された炭素原子数1~5のアルキル基であり、

- R_{23} が、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、「ヒドロキシル基、
アミノ基、炭素原子数1~5のアルキルチオ基、炭素原子数1~5のアルコ
15 シカルボニルアミノ基、カルバモイル基、ジ-アルキルアミノカルボニル基、
炭素原子数6~14のアリール基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数6
~14のアリール基、炭素原子数7~19のアラルキルオキシ基で置換された
炭素原子数6~14のアリール基、複素環基、又は炭素原子数1~5のアルコ
キシカルボニル基で置換された複素環基」から選ばれる1~5個の基で置換さ
20 れた炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数3~8のシクロアルキル基、
又は炭素原子数6~14のアリール基であり、

R_{24} が、水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基であり、

又は R_{23} と R_{24} は隣接する炭素原子と共に、炭素原子数3~8のシクロアル
キル基を示し、

- 25 R_9 が、ヒドロキシル基、炭素原子数1~5のアルコキシ基、又は式-NR
14R15 (ここで、 R_{14} が、炭素原子数1~5のアルキル基、又は炭素原子数
1~5のアルコキシ基であり、 R_{15} が、炭素原子数1~5のアルキル基であ
る。) で表される基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1~5のアルコキシ基であり、

- R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、
 R_C が、水素原子である上記[17]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-イン
ドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。
[19] R_E が、式(9)である上記[5]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-
5 インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。
[20] R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子
を示し、
 P が、単結合であり、
 Q が、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14の
10 アリール基であり、
 R_{33} が、炭素原子数1～5のアルキル基であり、
 R_9 が、炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はジアルキルアミノ基であ
り、
 R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、
15 R_5 が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、
 R_6 が、水素原子である上記[19]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-イン
ドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。
[21] R_8 が、式(10)である上記[5]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-
インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。
20 [22] R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子
であり、
 P が、単結合であり、
 Q が、「炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数1～5のアルコキ
シ基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール
25 基であり、
 R_{33} が、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5の
アルコキシカルボニル基、又は複素環基であり、
 R_9 が、ジアルキルアミノ基であり、
 R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_C が、水素原子である上記[21]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-イン
ドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[23] A 環が R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の1～4個の基で置換されても良いべ

5 ンゼン環であり、

Q が、芳香族複素環基、下記置換基E群から選ばれる1～5個の基で置換さ
れた芳香族複素環基を示すか、又は式(2) (ここで、 R_D 及び R_E は、2位
と3位、又は3位と4位の置換位置にあり、 R_D 及び R_E は一緒になって、式
- $(CH_2)_m-O-$ で表される基、式- $(CH_2)_m-NR^{\circ}-$ で表される基、
10 式- $(CH_2)_m-S-$ で表される基、式- $O-(CH_2)_m-NR^{\circ}-$ で表され
る基、式- $O-(CH_2)_m-S-$ で表される基、式- $NR^{\circ}-(CH_2)_m-S-$
で表される基、又は式- $S-(CH_2)_m-S-$ で表される基を示し、 m 、
 R° は、上記と同じである。) で表される基であり、

R_A が、炭素原子数1～5のアルコキシ基、1～2個のフッ素原子で置換され
15 た炭素原子数1～5のアルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、又は3～5個
のフッ素原子で置換された炭素原子数2～5のアルコキシ基である場合、 R_B
は炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_A が炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はトリフルオロメトキシ基であ
る場合、 R_C は炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

20 R_A が1～2個のフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、
又は3～5個のフッ素原子で置換された炭素原子数2～5のアルコキシ基の場
合、 R_C は水素原子である

上記[1]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、
又はその医薬上許容される塩。

25 [24] R_E が、式(3)である上記[23]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-
インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[25] R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子
であり、

P が、単結合であり、

Qが、「炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数1～5のアルコキシ基」から選ばれる1～5個の基で置換された芳香族複素環基であり、

R₆が、ヒドロキシル基であり、

R₇及びR₈が、それぞれ水素原子であり、

- 5 R₉が、ジ-アルキルアミノ基である上記[24]記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[26] R_Aが、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_Bが、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

- 10 R_Cが、水素原子である上記[5]～[8]のいずれか1項に記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[27] 下記化合物群から選ばれるいずれか1種又は2種以上の混合物、又はそれらの医薬上許容される塩。

- 15 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)、

- 20 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)、

- メチル(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-L-プロリネート(左旋性異性体)、
- 25 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,

3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

- 3- [(2S) -2- (アゼチジン-1-イルカルボニル) -4-フルオロピロリジン-1-イル] -5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体)、

- (4S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- メチル (4S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-L-プロリネート (ジアステレオ異性体混合物)、

(3S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オ

キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 3-ヒドロキシ-
N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-
-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,
5 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 3-フルオロ-N, N-ジメ
チル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-
-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,
3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-N,
10 N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物)、

- (4R) - 4-フルオロ-1-(3-(2-メトキシフェニル)-1-
{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
2-オキソ-5-(トリフルオロメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
ドール-3-イル)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性
15 体)、

- (4R) - 1-(4, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェ
ニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ス
ルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
- 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
20 (4R) - 1-(3-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-ク
ロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ス
ルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -
4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 4-フルオロ-1-(3-(2-メトキシフェニル)-1-
25 {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
- N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン
-7-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニ

ル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
 イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性
 体)、

(2S) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1- { [4-
 5-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル
 ピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1- { [2-
 -メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オ
 10-キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル
 ピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1- (5-クロロ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3-フェニル-2, 3-ジ
 ヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-2-
 15-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1- (5-クロロ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3-ピリジン-2-イル-
 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリ
 ジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(3S) - 2- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1- { [4-
 -メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル
 -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (左旋性
 20-異性体)、

(2S) - 5'-クロロ-3'- (2-メトキシフェニル) - 1'- { [4-
 -メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - N, N-
 -ジメチル-2'-オキソ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1'H-1,
 3'-ビインドール-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

ル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
イル) - 4-ピリジン-4-イルビペラジン-1-カルボキサミド、

- 5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2-
(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジ
5 ヒドロ-1H-インドール-3-イル 4-ピリジン-4-イルビペラジン-
1-カルボキシレート、

- 5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2-
(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- { [2-オキソ-2-
- (4-ピリジン-4-イルビペラジン-1-イル) エチル] アミノ} -1,
10 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2-
(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- { [3-オキソ-3-
- (4-ピリジン-4-イルビペラジン-1-イル) プロピル] アミノ} -1,
3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

- 15 (2S) - 2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N, 4-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体)、

- (2S) - 2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
20 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

- ((2S, 3S) - 2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホ
25 ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミ
ノ] -N, N, 3-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -

- 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N-ジメチル-3-フェニルプロパンアミド (左旋性異性体)、
(2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N-ジメチル-4- (メチルチオ) ブタンアミド (左旋性異性体)、
(2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N
1, N1-ジメチルペンタンジアミド (左旋性異性体)、
(2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N, N', N' -テトラメチルペンタンジアミド (左旋性異性体)、
(2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (メチル) ア
ミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、
(2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N-ジメチル-3- (1, 3-チアゾール-4-イル) プロパンアミド (左旋
性異性体)、
(2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N-ジメチルブタンアミド (左旋性異性体)、
(2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -

2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -3
- (1H-イミダゾール-4-イル) -N, N-ジメチルプロパンアミド (左
旋性異性体)、

- [(5S) -5- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
5 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -6
- (ジメチルアミノ) -6-オキソヘキシル] カルバミン酸 tert-ブチ
ル (左旋性異性体)、

- (2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
10 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2
-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (2-ヒドロキ
シエチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

- (2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
15 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) オキシ] プロ
パン酸メチル (左旋性異性体)、

- (2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) オキシ] -N,
20 N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

- (2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N, 3-トリメチルブタンアミド (左旋性異性体)、

- (2S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
N-ジメチル-3- (4-ビリジニル) プロパンアミド (左旋性異性体)、

- (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1-
 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
 N-ジメチル-3- (2-ピリジニル) プロパンアミド (左旋性異性体)、
- 5 (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1-
 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
 N-ジメチル-3- (3-ピリジニル) プロパンアミド (左旋性異性体)、
- (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1-
 10 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -3
 - (4-ヒドロキシフェニル) -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異
 性体)、
- (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1-
 15 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
 N-ジメチル-2-フェニルアセトアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -5-ク
 10 ロロ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
 ホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -
 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン
 -7-イル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニ
 15 ル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
 イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
 性体)、
- (2S) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン
 -7-イル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニ

- ル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、
 (4R) -1-(3-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -5-ヨード-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
 5 ホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (4R) -1-(3-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -5-ブ
 ロモ-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
 ホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -
 10 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (4R) -1-(3-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -5-フ
 ルオロ-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ス
 ルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 15 (4R) -1-(3-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -1-
 {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
 5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (4R) -1-(3-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -6-ク
 20 ロロ-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
 ホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -
 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (2S) -1-(3-(4-メトキシフェニル) -1-{ [4-メトキシ-
 2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -5-メチル-2-オ
 25 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチル
 ピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、
 (4R) -1-(5-クロロ-3-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)
 -1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
 ル} -4-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-

イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (4, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-エトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 5-ジメトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3- (2-ビニルフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-

- N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) -1- [5-ブロモ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3- (2-メチルフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-ヒドロキシ-N,
- 5 N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) -4-ヒドロキシ-1- [5-ヨード-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3- (2-メチルフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 10 (4R) -1- (3- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) -1- (3- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) -5-シ
- 15 アノ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N, 4-トリメチルピペラジン-2-カルボキサミド、
- 20 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチル-4-ピリジン-4-イルピペラジン-2-カルボキサミド、
- 25 (2S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) ピペラジン-2-カルボン酸 (左旋性異性体)、

(2S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N,
N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

- 5 (2S) - 1 - (5-クロロ-3-(2, 5-ジメトキシフェニル) - 1 -
{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジ
メチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
10 - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン
- 3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左
旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-プロモ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
15 - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン
- 3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左
旋性異性体)、

- (4R) - 1 - [5-プロモ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) スル
20 ホニル] - 3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-
ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] - 4-ヒドロ
キシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-プロモ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
25 ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-
ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-ヨード-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ

ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1- (5-シアノ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- 3- {(2S, 4R) - 2- [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル} - 3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソインドリン-5-カルボキサミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- 15 (4R) - 1- (5-アミノ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4S) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- メチル (4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-L-プロリネート (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル

ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(3R, 5S) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジン-3-イル アセタート (左旋性異性体)、

(3R, 5S) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジン-3-イル プロピオナート (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4- (3-ヒドロキシプロポキシ) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4- [3- (ジメチルアミノ) プロポキシ] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4- (2-ヒドロキシエトキシ) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル

ホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -
 4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N, N-ジメチル-L-プロリン
 アミド (左旋性異性体)、

(4R) - 4-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ) - 1-(5-クロロ
 5 - 3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1-{[4-メトキシ-2-
 (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジ
 ヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル-L-プロリンア
 ミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
 10 1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-
 オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-(シアノメ
 トキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ) - 1-(5-クロロ-3-
 -(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1-{[4-メトキシ-2-(トリフ
 15 ルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-
 インドール-3-イル) - N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
 性体)、

((3R, 5S) - 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニ
 ル) - 1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニ
 20 ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 5-
 [(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-3-イル)オキシ酢酸 (左旋性異
 性体)、

(4R) - 4-(アリルオキシ) - 1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-
 -メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
 25 イル] - N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
 1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-
 オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-(2, 3-ジ
 ヒドロキシプロポキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-
-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-[3-(ジエ
チルアミノ)プロポキシ]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
5 性体)、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-
-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-{3-[エチ
ル(メチル)アミノ]プロポキシ}-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左
10 旋性異性体)、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-
-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチ
ル-4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-L-プロリンアミド (左旋
15 性異性体)、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-
-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチ
ル-4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]-L-プロリン
20 アミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニ
ル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,
N-ジメチル-4-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-L-プロリン
25 アミド (左旋性異性体)、
- 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジ
メチル-4-オキソ-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

5-クロロ-3-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-1-イル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性

5 異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-L-プロリンアミド (左旋性異性

10 体)、

3-[(2S, 4R)-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋

15 性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキシ-1-[[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

20 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキシ-1-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-[[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [2- (ジフルオロメトキシ) - 4-メトキシフェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシピリジン-3-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 5 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 10 (4R) - 1 - {5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) - 2-オキソ-1- [(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - {5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-1- [(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 15 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1- { [4- (メチルチオ) - 2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 20 (4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [3, 4-ジメトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシピリジン-3-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 25 (4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [3, 4-ジメトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - { 5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1 - [(2-メトキシ-4-ニトロフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-
2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N
-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

5 (4R) - 1 - { 5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1 - [(4-メトキシ-2-ニトロフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-
2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N
-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [4- (ヒドロキシアミノ) - 2-メ
10 トキシフェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒド
ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - [1- [(4-アミノ-2-メトキシフェニル) スルホニ
15 - 5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ
- 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N,
N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - { 5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1 - [(2-メトキシ-4-メチルフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-
2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N
20 -ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- [5- (ジメチルアミノ) - 2-メトキ
シフェニル] - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
25 性体、又は右旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 4-
イルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3

—イル) — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — L — プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) — 1 — (5 — クロロ — 3 — (2 — メトキシ — 5 — ピリジン — 4 — イ
 ルフェニル) — 1 — { [4 — メトキシ — 2 — (トリフルオロメトキシ) フェニ
 5 ル] スルホニル} — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 —
 イル) — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — L — プロリンアミド (左旋性異
 性体)、

(4R) — 1 — (5 — クロロ — 3 — (2 — メトキシ — 5 — ピリジン — 1 —
 イルフェニル) — 1 — { [4 — メトキシ — 2 — (トリフルオロメトキシ) フェ
 10 ニル] スルホニル} — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 —
 イル) — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — L — プロリンアミド (左旋性
 異性体)

(4R) — 1 — (5 — クロロ — 3 — [4 — (ジメチルアミノ) — 2 — メトキ
 シフェニル] — 1 — { [4 — メトキシ — 2 — (トリフルオロメトキシ) フェニ
 15 ル] スルホニル} — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 —
 イル) — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — L — プロリンアミド (左旋性異
 性体)、

(4R) — 1 — (5 — クロロ — 3 — {5 — [(ジメチルアミノ) メチル] —
 2 — メトキシフェニル} — 1 — { [4 — メトキシ — 2 — (トリフルオロメトキシ)
 20 シ] フェニル] スルホニル} — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インド
 ール — 3 — イル) — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — L — プロリンアミド
 (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R) — 1 — (5 — クロロ — 3 — (5 — ホルミル — 2 — メトキシフェニ
 ル) — 1 — { [4 — メトキシ — 2 — (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
 25 ホニル} — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル) —
 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — L — プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) — 1 — (5 — クロロ — 3 — [2 — メトキシ — 5 — (モルホリン — 4
 — イルメチル) フェニル] — 1 — { [4 — メトキシ — 2 — (トリフルオロメト
 25 キシ) フェニル] スルホニル} — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — イン

ドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
5 ドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
10 ドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-{2-メトキシ-5-[4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
15 ドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

tert-ブチル 4-[3-(5-クロロ-3-{(2S, 4R)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル}-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
20 ドール-3-イル)-4-メトキシベンジル]ピペラジン-1-カルボキシラート

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
25 ドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェ

ニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- {5- [(ジエチルアミノ) メチル] - 2-メトキシフェニル} - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (5- { [エチル (メチル) アミノ] メチル} - 2-メトキシフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- {2-メトキシ-5- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- {5- [(シクロプロピルアミノ) メチル] - 2-メトキシフェニル} - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (5- { [シクロプロピル (メチル) アミノ] メチル} - 2-メトキシフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- [5- (1-ヒドロキシエチル) - 2-

メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

- (4R) - 1 - (3- (5-アセチル-2-メトキシフェニル) - 5-クロ
5 ロー-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホ
ニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- [5- (1-ヒドロキシ-1-メチルエ
チル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオ
10 ロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-
インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリ
ンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロ
メトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシ-5-ビニルフェニ
15 ル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-
ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (5-エチル-2-メトキシフェニル)
- 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-
20 ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-プロピルフェニ
ル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
ホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-
4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- [5- (2-ヒドロキシエチル) - 2-メト
キシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル]
スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
25 - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシフェニル] - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 5 (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - {5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - メトキシフェニル} - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 10 (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - {5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - メトキシフェニル} - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 15 (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - [2 - メトキシ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)フェニル] - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 20 (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - {2 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル]フェニル} - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、
- 25 (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - {5 - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 2 - メトキシフェニル} - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピペリジニ-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピロリジニ-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(5-{2-[エチル(メチル)アミノ]エチル}-2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- tert-ブチル 4-{2-[3-(5-クロロ-3-((2S,4R)-2-((ジメチルアミノ)カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-メトキシフェニル]エチル}ピペラジニ-1-カルボキシラート、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピペラジニ-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R) - 1 - (3 - (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル) - 5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - (3 - (5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル) - 5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - {5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - [2 - (メチルチオ) フェニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - (1-ナフチル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - [5 - (シアノメチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (5-シアノ-2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、
- (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -

2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(2, 5-ジメチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(4-メトキシビフェニル-3-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル

- ホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] - 2-メトキシフェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、
 (4R) - 1 - (3- (5-ベンジル-2-メトキシフェニル) - 5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-4-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、
 (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

- (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (左旋性異性体)、
- 5 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, 2-トリメチルプロパンアミド、
- (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] - 2-シクロヘキシル-N, N-ジメチルアセトアミド (左旋性異性体)、
- 10 (2R) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (右旋性異性体)、
- (2S) - 2 - [ベンジル (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、
- 20 N2- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチル-L-リシンアミド、
- 25 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- [5- (2-シアノエチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {2-メトキシ-5- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) エチル] フェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-
5 -L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [5-ヒドロキシペンタ-2-エン-1-イル] - 2-メトキシフェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-
10 -プロリンアミド、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- [5- (5-ヒドロキシペンチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
15 (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (5-ビペリジン-1-イルペンチル) フェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリン
20 アミド、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [5- (ジメチルアミノ) ペンチル] - 2-メトキシフェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリン
25 アミド、

(2S) - 1 - (3- (3-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル
ピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - ク
ロロ - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
ホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) -
4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド、

- 5 (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - { [4
- メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オ
キソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ -
N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、

- 10 (4R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { [4
- メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オ
キソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ -
N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、

- 15 (4R) - 1 - (3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 4 - ク
ロロ - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
ホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) -
4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体)、
及び

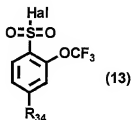
- 20 (4R) - 1 - [3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 1 -
{ [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2 - オキソ - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イ
ンドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミ
ド (左旋性異性体)。

- 25 [28] 上記 [1] ~ [27] のいずれかに記載の 1, 3 - ジヒドロ - 2H -
インドール - 2 - オン化合物若しくは芳香族複素環が縮合したピロリジン -
2 - オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分とするアルギ
ニン - バソプレッシン V1b 受容体拮抗剤。

[29] 上記 [1] ~ [27] のいずれかに記載の 1, 3 - ジヒドロ - 2H -
インドール - 2 - オン化合物若しくは芳香族複素環が縮合したピロリジン -
2 - オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分とする、うつ

病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防剤。

[30] 式(13)



- 5 (式中、 R_{34} は炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、Halはハロゲン原子を示す。)で表されるベンゼンスルホニルハライド、又はその医薬上許容される塩。

- 10 また、本発明は、上記いずれかに記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩と医薬上許容される担体又は医薬上許容される希釈剤を含む医薬組成物、

- 15 上記いずれかに記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分として有効量含む医薬上許容される担体又は医薬上許容される希釈剤を含む医薬組成物、

- 20 薬剤を製造するための上記いずれかに記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物又はそれらの医薬上許容される塩の使用、

- 25 アルギニン-バソプレッシンV1b受容体拮抗剤を製造するための上記いずれかに記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物又はそれらの医薬上許容される塩の使用、

- うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳

浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防剤を製造するための上記いずれかに記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物又はそれらの医薬上許容される塩の使用、

- 5 アルギニン-バソプレッシン V 1 b 受容体が関連する疾患を治療又は予防するための上記いずれかに記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物又はそれらの医薬上許容される塩の使用、

- うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、
10 摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防のための上記いずれかに記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物又はそれらの医薬上許容される塩の使用、

- 15 上記いずれかに記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物又はそれらの医薬上許容される塩を用いたヒト又はヒト以外の哺乳類のアルギニン-バソプレッシン V 1 b 受容体が関連する疾患を治療又は予防する方法、

- 20 上記いずれかに記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、及び芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物又はそれらの医薬上許容される塩を用いた、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防方法、をも提供する。

25

発明を実施するため最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。

「炭素原子数 1～5 のアルキル基」とは、直鎖状、又は分枝鎖状の炭素原子数 1～5 のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基等を挙げることができる。

「ハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～5 のアルキル基」とは、1～11 個のハロゲン原子を有する炭素原子数 1～5 のアルキル基を意味し、例えば、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、2-ブromoエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、5, 5, 5-トリフルオロペンチル基等を挙げることができる。

「ヒドロキシル基で置換されたアルキル基」とは、炭素原子数 1～5 のアルキル基上の任意の位置に、1～2 個のヒドロキシル基が置換した基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

「炭素原子数 2～5 のアルケニル基」とは、炭素原子数 2 以上の「炭素原子数 2～5 のアルキル基」の任意の位置に、1 個以上の二重結合を有する基を意味し、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、2-メチルアリル基、1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基等を挙げることができる。

「炭素原子数 2～5 のアルキニル基」とは、炭素原子数 2 以上の「炭素原子数 2～5 のアルキル基」の任意の位置に、1 個以上の三重結合を有する基を意味し、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基等を挙げることができる。

「炭素原子数3～8のシクロアルキル基」とは、炭素数が3～8の環状脂肪族飽和炭化水素基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等を挙げることができる。

- 5 「炭素原子数3～6のアルキレン基」とは、炭素原子数3～6のアルキル基、又は炭素原子数3～6のシクロアルキル基の任意の水素原子1個を除去してなる二価基を示し、例えばトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルプロピレン基、1, 1-ジメチルプロピレン基、1, 1-ジエチルエチレン基、シクロプロピレン基、シクロプロピレン、
10 1, 3-シクロブチレン、1, 3-シクロペンチレン、又は1, 4-シクロヘキシレン等を挙げることができる。

- 「炭素原子数1～5のアルキレン基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数3～5のシクロアルキル基の任意の水素原子1個を除去して二価基を示し、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチ
15 レン基、ペンタメチレン、エチルエチレン、メチルエチレン、プロピルエチレンシクロプロピレン基、シクロプロピレン、1, 3-シクロブチレン、又は1, 3-シクロペンチレン等を挙げることができる。

- 「炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基」とは、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が挙げることができる。
20 「ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基」とは、例えば、ジフルオロメチレンジオキシ基、テトラフルオロエチレンジオキシ、ヘキサフルオロトリメチレンジオキシ基等が挙げられる。

- 「炭素原子数1～5のアルコキシ基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロ
25 ボキシ基、イソプロボキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、*tert*-ペントキシ基等を挙げることができる。

「ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基」は、1～11個のハロゲン原子を有する炭素原子数1～5のアルコキシ基を意味し、例え

ば、クロロメトキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ基、1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロポキシ基、4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ基、5, 5, 5-トリフルオロペン

5 キシ基等を挙げることができる。

「フッ素原子で置換された炭素原子数1~5のアルコキシ基」は、1~11個のフッ素原子を有する炭素原子数1~5のアルコキシ基を意味し、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2,

10 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ基、1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロポキシ基、4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ基、5, 5, 5-トリフルオロペン

トキシ基等を挙げることができる。

「炭素原子数1~5のアルキルチオ基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1~5のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、

15 n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基等を挙げることができる。

「炭素原子数1~5のアルコキシカルボニル基」とは、炭素原子数1~5のアルコキシと連結されたカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブ

20 トキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペントキシカルボニル基、イソペントキシカルボニル基、ネオペントキシカルボニル基、tert-ペントキシカルボニル基などを挙げることができる。

「炭素原子数1~5のアルコキシカルボニルアミノ基」とは、炭素原子数1~5のアルコキシ基と連結されたカルボニルアミノ基を意味し、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカル

- ポニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、*n*-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、*sec*-ブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、*n*-ペントキシカルボニルアミノ基、イソペントキシカルボニルアミノ基、ネオペントキシカルボニルアミノ基、*tert*-ペントキシカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

「炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基と連結したカルボニル基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、2-メチルブチル基、*n*-バレリル基、イソバレリル基等を挙げることができる。

- 10 「炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基と連結したカルボニルオキシ基例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチルオキシ基、2-メチルブチルオキシ基、*n*-バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基と連結したカルボニルアミノ基例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、*n*-バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基等を挙げることができる。

- 「モノ-アルキルアミノ基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基がモノ-置換しているアミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*tert*-ペンチルアミノ基等を挙げることができる。

- 25 「ジ-アルキルアミノ基」とは、同一、又は異なる炭素原子数1～5のアルキル基がジ-置換しているアミノ基を示し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ-*n*-プロピルアミノ基等を挙げることができる。

「シクロアルキルアミノ基」とは、例えば炭素原子数3～8のシクロアルキル基がモノー置換しているアミノ基を示し、例えばシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

- 5 「アルキルシクロアルキルアミノ基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基と炭素原子数3～8のシクロアルキル基が置換したアミノ基を示し、例えばシクロプロピルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロブチルエチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノ基等を挙げることができる。

- 「モノーアルキルアミノカルボニル基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基がモノー置換しているアミノカルボニル基を示し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、*n*-プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、*n*-ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、*sec*-ブチルアミノカルボニル基、*tert*-ブチルアミノカルボニル基、*n*-ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、*tert*-ペンチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

- 「ジアルキルアミノカルボニル基」とは、同一、又は異なる炭素原子数1～5のアルキル基がジ置換しているアミノカルボニル基を示し、例えばジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*n*-ブチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基」とは、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、*n*-ペンチルスルフィニル基、イソペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、*tert*-ペンチルスルフィニル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基」とは、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、
- 5 イソペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、*tert*-ペンチルスルホニル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数1～5のアルキルスルホニルアミノ基」とは、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、*n*-ブチルスルホニルアミノ基等を
- 10 挙げることができる。

- 「モノーアルキルアミノチオカルボニル基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基がモノー置換しているアミノチオカルボニル基を示し、例えば、メチルアミノチオカルボニル基、エチルアミノチオカルボニル基、*n*-プロピルアミノチオカルボニル基、*n*-ブチルアミノチオカルボニル基、*tert*-ブチル
- 15 アミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、*n*-ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、*tert*-ペンチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数3～8のシクロアルキルカルボニル基」とは、炭素原子数3～
- 20 8のシクロアルキルと連結したカルボニル基を意味し、例えば、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数6～14のアリール」とは、炭素原子数が6～14個の単環式、又は縮合多環式芳香族炭化水素を示す。「炭素原子数6～14のアリール」の
- 25 具体例としては、単環式としては、例えばベンゼンが挙げられ、縮合多環式芳香族炭化水素としては、例えばインデン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が挙げられる。

「炭素原子数6～14のアリール基」とは、上記「炭素原子数6～14のアリール」から任意の水素原子を除いてできる一価の基である。具体的には、例

例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アンズリル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数6～14のアリールオキシ基」とは、例えばフェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基、インデニルオキシ基、アンズリルオキシ基等を挙げることができる。

「ヒドロキシル基で置換された炭素原子数6～14のアリール基」とは、例えば2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、5-ヒドロキシナフチル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基」とは、例えば、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、5-メトキシナフチル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基」とは、例えば、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、5-ベンジルオキシナフチル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数6～14のアリールオキシカルボニル基」とは、炭素原子数6～14のアリールオキシと連結したカルボニル基を意味し、例えばフェノキシカルボニル基、1-ナフトキシカルボニル基、2-ナフトキシカルボニル基、インデニルオキシカルボニル基、アンズリルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数6～14のアリールオキシカルボニルアミノ基」とは、炭素原子数6～14のアリールオキシ基と連結したカルボニルアミノ基例えば、フェノキシカルボニルアミノ基、1-ナフトキシカルボニルアミノ基、2-ナフトキシカルボニルアミノ基、インデニルオキシカルボニルアミノ基、アンズリルオキシカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

「炭素原子数6～14のアリールカルボニル基」とは、炭素原子数6～14のアリール基と連結したカルボニル基を意味し、例えば、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基、5-インデニルカルボニル基、2-アンズリルカルボニル基等を挙げることができる。

「炭素原子数6～14のアリールカルボニルオキシ基」とは、炭素原子数6～14のアリール基と連結したカルボニルオキシ基を意味し、例えば、ベンゾイルオキシ基、1-ナフトイルオキシ基、2-ナフトイルオキシ基等を挙げることができる。

- 5 「炭素原子数6～14のアリールカルボニルアミノ基」とは、炭素原子数6～14のアリールカルボニルアミノ基例えばベンゾイルアミノ基、1-ナフトイルアミノ基、2-ナフトイルアミノ基等を挙げるができる。

- 「モノ-アリールアミノ基」とは、炭素原子数6～14のアリール基がモノ-置換しているアミノ基を示し、例えばフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基等を挙げるができる。

「ジ-アリールアミノ基」とは、同一、又は異なる炭素原子数6～14のアリール基がジ-置換しているアミノ基を示し、例えばジフェニルアミノ基、フェニルナフチルアミノ基等を挙げることができる。

- 「モノ-アリールアミノカルボニル基」とは、炭素原子数6～14のアリール基がモノ-置換しているアミノカルボニル基を示し、例えばフェニルアミノカルボニル基、1-ナフチルアミノカルボニル基、2-ナフチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

- 「ジ-アリールアミノカルボニル基」とは、炭素原子数6～14のアリール基がジ-置換しているアミノカルボニル基を示し、例えばジフェニルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

「炭素原子数6～14のアリールチオ基」とは、例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アンスリルチオ基等を挙げることができる。

- 「ハロゲン原子で置換された炭素原子数6～14のアリールチオ基」とは、例えば、3-クロロフェニルチオ基、2-ブロモフェニルチオ基、3-ブロモフェニルチオ基、4-ブロモフェニルチオ基、4-ヨードフェニルチオ基、2-フルオロフェニルチオ基、3-フルオロフェニルチオ基、2, 4-ジフルオロフェニルチオ基、2, 5-ジフルオロフェニルチオ基、3, 4-ジフルオロ

フェニルチオ基、3, 5-ジフルオロフェニルチオ基、4-フルオロフェニルチオ基、4-クロロフェニルチオ基等を挙げることができる。

「炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～14のアリー

- 5 「炭素原子数6～14のアリールスルホニル基」とは、例えば、フェニルスルホニル基、1-ナフチルスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基等を挙げることができる。

「炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～14のアリー

- 10 ルルスルホニル基」とは、例えば、4-メチルフェニルスルホニル基等を挙げ

「モノ-アリールアミノチオカルボニル基」とは、炭素原子数6～14のア

リール基がモノ-置換しているアミノチオカルボニル基を示し、例えばフェニ

ルアミノチオカルボニル基、1-ナフチルアミノチオカルボニル基、2-ナフ

チルアミノチオカルボニル基等を挙げることができる。

- 15 「炭素原子数6～14のアリールスルホニルアミノ基」とは、例えばフェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基等を挙げることができる。

「炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～14のアリー

ルスルホニルアミノ基」とは、例えば、4-メチルフェニルスルホニルアミ

ノ基等を挙げることができる。

- 20 「ニトロ基で置換された炭素原子数6～14のアリールスルホニルアミ
- ノ基」とは、例えば、4-ニトロフェニルスルホニルアミノ基等を挙げることが
- できる。

「炭素原子数7～19のアラルキル基」とは、炭素原子数1～5のアルキル

基に炭素原子数6～14のアリール基が置換した基を示し、例えば、ベンジル

- 25 基、フェネチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等を挙げ
- ることができる。

「炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基」とは、炭素原子数1～5のア

ルコキシ基に炭素原子数6～14のアリール基が置換した基を示し、例えば、

ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等を挙げることができる。

「炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニル基」とは、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基に炭素原子数6～14のアリール基が置換した基を示し、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

- 5 「炭素原子数7～19のアラルキルカルボニルアミノ基」とは、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基に炭素原子数6～14のアリール基が置換した基を示し、例えば、ベンジルカルボニルアミノ基、フェネチルカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

- 10 「炭素原子数7～19のアラルキルチオ基」とは、炭素原子数1～5のアルキルチオ基に炭素原子数6～14のアリール基が置換した基を示し、例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基等を挙げることができる。

- 「炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニルアミノ基」とは、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基に炭素原子数6～14のアリール基が置換した基を示し、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、フェネチルオキシカルボニルアミノ基等を挙げることができる。
- 15

- 「複素環」とは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む単環4～16員の、単環式、2環式、又は3環式の飽和、又は非飽和複素環を示し、当該複素環同士、又はシクロアルキルや芳香族炭化水素と縮環し、2～3環式複素環を形成しても良い。環原子である硫黄又は窒素が酸化されてオキシドやジオキシドを形成しても良い。当該複素環は飽和複素環、芳香族複素環及びその部分的に飽和された複素環や、芳香族炭化水素と飽和複素環との縮合環を含み、飽和複素環及び部分的に飽和された複素環においては任意の炭素原子がオキシ基で置換されていても良い。また、当該「複素環」は、架橋されていてもよく、スピロ環を形成してもよく、又はオキシ基より誘導される1, 3-ジオキソラン環などのアセタール体を含んでもよい。
- 20
- 25

「複素環基」とは、上記「複素環」から任意の水素原子を除いてできる1価の基である。

「単環式複素環」としては、例えばアゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、1, 3-ジオキソラン、テトラヒドロ-2H-ピラン、ピラゾリジン、チオフエン、フラン、ピロール、2H-ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ビリジン、

5 ビリダジン、ビリミジン、ピラジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられ、「2環式複素環」としては、例えば、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソキノリン、キノリン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、4H-キノリジン

10 等が挙げられ、「3環式複素環」としては、例えばカルバゾール、 β -カルボリン、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラザン、フェノキサジン等が挙げられる。

「芳香族複素環基」とは、例えばチオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、チアントレン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ビリジン、ピラジン、ビリミジン、ビリダジン、

15 インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等これらの芳香族複素環、又はこれらの環が1個、又は2個の芳香族炭化水素と縮合して形成された縮合環から任意の水素原子

20 を除いてできる1価の基等が挙げられる。これらの中では、例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、8-キノリル基、1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、1-インドリル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インド

リル基、6-インドリル基、7-インドリル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾ [b] チエニル基、ベンゾ [b] フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フラニル基、3-フラニル基等を挙げることができる。

- 「飽和複素環基」とは、例えば1, 3-ジオキソラン、テトラヒドロフラン、
- 5 テトラヒドロピラン、ペンタメチレンスルフィド、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサシクロヘプタン等の「飽和複素環」から任意の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。これらの中では、1, 3-ジオキソラン-2-イル基、アゼチジン-1-イル基、アゼチジン-3-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、1-,
- 10 2-, 又は3-ピロリジニル基、1-, 2-, 3-, 又は4-ピペリジニル基、2-, 又は4-イミダゾリジニル基、2-, 3-, 又は4-ピラゾリジニル基、1-, 又は2-ピペラジニル基、2-, 3-, 又は4-モルホリニル基等を挙げることができる。

- 15 「部分的に飽和された複素環」とは、例えば2, 3-ジヒドロベンゾフラン、インドリン、イソインドリン、クロマン、イソクロマン、チオクロマン等が挙げられ、上記の通り本発明においては、これら化合物の任意の水素原子を除いてできる一価の基も「複素環基」に含まれる。これらの中では、例えば8-クロマニル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル基、2, 3-ジヒドロ
- 20 ベンゾフラン-4-イル基等を挙げることができる。

- 「芳香族炭化水素と飽和複素環との縮合環」とは、例えば1, 2-ベンゾジオキソール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾキセピン等が挙げられ、これら化合物の任意の水素原子を除いてできる一価の基も「複素環基」に含まれる。これらの中では、例えば1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル基、
- 25 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾキセピン-9-イル基等を挙げることができる。

「含窒素複素環基」とは、窒素を含んだ複素環基であり、例えばアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等を挙げることができる。

- また、「複素環基」には、カルボキシル基等価体として知られる、複素環から炭素原子上の水素原子を除いてできる1価の基、及びそれらの実質同効のものも含まれる。例えば、そのような複素環として、トリアゾール、テトラゾール、オキソ-オキサジアゾール、オキソチアジアゾール、メルカプトアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、ヒドロキシチアジアゾール、ヒドロキシー
- 5 ャピロン等を挙げることができる。

「複素環基で置換された含窒素複素環基」は、1又は複数の水素原子が複素環基で置換された含窒素複素環基を意味する。そして、「複素環基」及び「含窒素複素環基」は上記のとおりである。

- 10 式(7)で表される基における「B環」は、例えばピペラジン、ホモピペラジン、ピペラジン-2-オン、又は2, 3, 6, 7-テトラヒドロ- (1 H) -1, 4-ジアゼピン-5 (4 H) -オン等を挙げることができる。式(7)においてB環は置換基を有しても良い。式(7)におけるB環上の置換基として、オキソ基、チオキソ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は炭素
- 15 原子数1~5のアルキル基があげられる。

- 「式-(CO)-(複素環)で表される基」とは、複素環基が置換しているカルボニル基を示し、例えば、2-ピリジルカルボニル基、3-ピリジルカルボニル基、4-ピリジルカルボニル基、キノリン-2-カルボニル基、1-ペリ
- 20 ルピリルカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニル基、4-モルホリニルカルボニル基等を挙げることができる。

- 「式-O-(CO)-(複素環)で表される基」とは、複素環基が置換しているカルボニルオキシ基を示し、例えば、2-ピリジルカルボニルオキシ基、3-ピリジルカルボニルオキシ基、4-ピリジルカルボニルオキシ基、1-ペリ
- 25 リジニルカルボニルオキシ基、1-ピペラジニルカルボニルオキシ基、1-ピロリジニルカルボニルオキシ基、4-モルホリニルカルボニルオキシ基等を挙
- げることができる。

「式-NH-(CO)-(複素環)で表される基」とは、複素環基が置換しているカルボニルアミノ基を示し、例えば、2-ピリジルカルボニルアミノ基、3-ピリジルカルボニルアミノ基、4-ピリジルカルボニルアミノ基、1-ペ

ペリジルカルボニルアミノ基、1-ピペラジニルカルボニルアミノ基、1-ピロリジニルカルボニルアミノ基、4-モルホリニルカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

- 「式-O-（複素環）で表される基」とは、複素環基が置換しているオキシ基を示し、例えば、2-ピリジルオキシ基、3-ピリジルオキシ基、4-ピリジ
- 5 ジルオキシ基等を挙げることができる。

- 「式-(CO)-O-（複素環）で表される基」とは、複素環基が置換しているオキシカルボニル基を示し、例えば2-ピリジルオキシカルボニル基、3-ピリジルオキシカルボニル基、4-ピリジルオキシカルボニル基等を挙げ
- 10 ることができる。

「式-S-（複素環）で表される基」とは、複素環基が置換しているチオ基を示し、例えば、2-ピリジルチオ基、4-ピリジルチオ基等を挙げることができる。

- 「式-NH-SO₂-（複素環）で表される基」とは、複素環基が置換しているスルホニルアミノ基を示し、例えば、2-ピリジンスルホニルアミノ基、3-ピリジンスルホニルアミノ基、4-ピリジンスルホニルアミノ基、イソキノリン-5-スルホニルアミノ基等を挙げることができる。
- 15

- 「炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基」とは、飽和複素環基の窒素原子上に炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基が置換した基を示し、例えば4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル基等を示す。
- 20

「炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基が置換した複素環基を示し、例えば4-メチルピペラジン-1-イル基、4-エチルピペラジン-1-イル基等を挙げることができる。

- 「ジアルキルアミノ基で置換された複素環基」とは、複素環基上の任意の炭素原子上に炭素原子数1～5のジアルキルアミノ基が置換した基を示し、例えば、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基等を挙げることができる。
- 25

「アミノ基で置換された複素環基」とは、複素環基上の任意の炭素原子上にアミノ基が置換した基を示し、例えば、3-アミノアゼチジン-1-イル基等を挙げることができる。

「炭素原子数3~8のシクロアルケニル基」とは、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基等を挙げることができる。

「式-OR₁₀で表される基」とは、例えば、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチルオキシ基、2-メチルブチルオキシ基、n-パレリルオキシ基、イソパレリルオキシ基、ベンジルオキシ基、p-メトキシベンジルオキシ基、2-ニトロベンジルオキシ基、3-ニトロベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、t-ブトキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、3-ジメチルアミノプロポキシ基、2-シアノエトキシ基、2-カルバモイルエトキシ基、2-カルボキシエトキシ基、シアノメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、カルボキシメトキシ基、アリルオキシ基、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ基、3-ジエチルアミノプロポキシ基、3-メチルエチルアミノプロポキシ基、3-ビペリジン-1-イルプロポキシ基、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ基、3-モルホリン-4-イルプロポキシ基等を挙げることができる。式-OR₁₀で表される基として、好ましくは、ヒドロキシル基、メトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、3-ジメチルアミノプロポキシ基、2-シアノエトキシ基、2-カルバモイルエトキシ基、2-カルボキシエトキシ基、シアノメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、カルボキシメトキシ基、アリルオキシ基、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ基、3-ジエチルアミノプロポキシ基、3-メチルエチルアミノプロポキシ基、3-ビペリジン-1-イルプロポキシ基、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ基、3-モルホリン-4-イルプロポキシ基である。

「式-SR₁₀で表される基」とは、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、
 n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチ
 オ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、
 イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、アセチオチオ基、プロピオニルチ
 5 オ基、イソブチリルチオ基、2-メチルブチリルチオ基、n-バレリルチオ基、
 イソバレリルチオ基、ベンジルチオ基、p-メトキシベンジルチオ基、2-ニ
 トロベンジルチオ基、3-ニトロベンジルチオ基、4-ニトロベンジルチオ基、
 t-ブトキシカルボニルチオ基、ベンジロキシカルボニルチオ基等を挙げる
 ことができる。

- 10 「式-NR₁₀R₁₁で表される基」とは、例えば、アミノ基、メチルアミノ
 基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブ
 チルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、n-ペンチル
 アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ア
 セチルアミノ基、n-プロピオニルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブ
 15 チルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、n-バレリルアミノ基、イソ
 バレリルアミノ基、ベンジルカルボニルアミノ基、フェネチルカルボニルアミ
 ノ基等を挙げるができる。

- 「式-OR₁₂で表される基」とは、例えば、ヒドロキシル基、メトキシ基、
 エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブ
 20 トキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、
 イソペントキシ、ネオペントキシ、tert-ペントキシ基、ベンジロキシ
 基等を挙げるができる。好ましくは、メトキシ基である。

「式-SR₁₃で表される基」とは、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基
 等を挙げることができる。

- 25 「式-NR₁₄R₁₅で表される基」とは、例えば、アミノ基、メチルアミノ
 基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジ
 ン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、メトキシアミノ基、ピロリジン-
 1-イルアミノ基、モルホリン-1-イルアミノ基、ピペリジン-1-イルア
 ミノ基、4-メチルピペラジン-1-イル基、2-ジメチルアミノエチルメチ

ルアミノ基、ジエタノールアミノ基、3-tert-ブトキシカルボニルアミノアゼチジン-1-イル基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、4-(4-ピリジル)ピペラジン-1-イル基等を挙げることができる。好ましくは、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基である。

「式-(CO)-NR₁₄R₁₅で表される基」とは、例えば、カルバモイル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、アゼチジン-1-イルカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、メトキシアミノカルボニル基、2-メチルヒドラジノカルボニル基、2-エチルヒドラジノカルボニル基、2-n-プロピルヒドラジノカルボニル基、2-イソプロピルヒドラジノカルボニル基、2-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジノカルボニル基、ピロリジン-1-イルアミノカルボニル基、モルホリン-1-イルアミノカルボニル基、ピペリジン-1-イルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

「式-OR₁₆で表される基」とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基等を挙げることができる。

「式-NR₁₇R₁₈で表される基」とは、例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、ピロリジン-1-イル基、モルホリン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基等を挙げることができる。

「式-NR₂₈-(C=NR₂₇)-NR₂₅R₂₆で表される基」とは、例えば、式-NH-(C=NH)-NH₂で表される基、式-NH-(C=NH)-NH-NO₂で表される基、式-NH-(C=N)-NMe₂で表される基、式-NH-(C=NH)-NHEtで表される基、式-NH-(C=NH)-NH₂で表される基、式-NH-(C=NH)-NHEtで表される基、式-NH-(C=NH)-NEt₂で表される基、式-NH-(C=NH)-NH-n-propylで表される基、式-NH-(C=NMe)-NHMeで表

される基、式 —NH—(C=NEt)—NHEt で表される基、式 $\text{—NH—(C=NH)—NHCH}_2\text{CH=CH}_2$ で表される基等を挙げることができる。

「式 $\text{—NR}_{32}\text{—(C=NR}_{31})\text{—NR}_{29}\text{R}_{30}$ で表される基」とは、例えば、式 —NH—(C=NH)—NH_2 で表される基、式 —NH—(C=NMe)—NHMe で表される基等を挙げることができる。

本発明の化合物のベンゼンスルホニル基の置換基である R_A 、 R_B 及び R_C は、アルギニンーバソプレッシンV1b受容体を高選択的に拮抗するために、好ましくは、 R_A がフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、 R_B が炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、 R_C が水素原子である。

更にベンゼンスルホニル基の2位に R_A が置換し、4位に R_B が置換させることが好ましい。本発明の化合物は、ベンゼンスルホニル基の2位にトリフルオロメトキシ基が置換され、4位にメトキシ基を置換させたものが、アルギニンーバソプレッシンV1b受容体を高選択的に拮抗するという観点からさらに好ましい。

本発明の化合物は、特に指示しない限り異性を全て含む。例えば、アルキル基、アルキレン基及びアルコキシ基には直鎖状のもの及び分岐鎖状のものを含む。また二重結合、環、縮合環における異性体（E体、Z体、シス体、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R体、S体、 α 体、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光度を有する光学異性体（D体、L体、d体、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物を全て含む。

本発明の化合物は、左旋性異性体により望ましい。

本発明の化合物は、バソプレッシン受容体（V1a、V1b、V2受容体）のうち、V1b受容体を高選択的に拮抗する。

本発明の化合物は、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験において良好な安定性を示す。

本発明の化合物は、経口投与による体内動態試験によると、高い血漿中濃度をより長く維持し、より高い脳内移行性を示す。

「塩」とは、化合物の合成に使用できる塩であれば特に限定はないが、医薬上許容される塩があげられ、具体的には鉍酸塩、又は有機酸塩が挙げられる。なお、「塩」には、水和物などの溶媒和物も含み、無水塩のみならず含水塩も含む。

- 5 「鉍酸塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸2水素塩等を挙げることができる。

- 「有機酸塩」とは、例えば酢酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、
10 グルコン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩等を挙げることができる。

- 「その医薬上許容される塩」とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉍酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、グルコン酸、ベンゼンスルホン酸、ク
15 エン酸等の有機酸との塩を挙げるができる。なお、本発明の化合物は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物の場合もある。

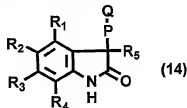
- 本発明の化合物には、一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。こ
20 れらの標識化合物は、例えば代謝や薬物動態研究、受容体のリガンドとして生物学的分析等に有用である。

- 本発明の化合物は、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬的製剤とすることができる。上記担体、賦形剤及び希釈剤として、例えば水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソ
25 ルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾソルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム

ム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の各種油等が含まれる。

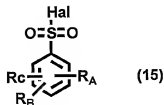
- また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要な応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤等の添加剤が混合し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤等の経口又は非経口用医薬として調製することができる。本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することが可能である。

本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。本発明の化合物のうち、式(14)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、P及びQは、それぞれ上記と同じである。)で表される化合物と、式(15)

15



(式中、 R_A 、 R_B 及び R_C はそれぞれ上記と同じである。Halはハロゲン原子を示す。)で表される化合物を、塩基、又は触媒の存在下反応させ、次いで所望により、得られた化合物を鉱酸、有機酸との塩に転換させることにより、上記式(1)で定義される化合物を製造することができる。

- 20 反応は塩基、例えば水素化ナトリウム等の水素化金属、tert-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド存在下、例えばN、N-ジメチルホル

ムアミド、テトラヒドロフラン等の無水溶媒もしくは、それらの混合溶媒中、
 -70℃～+60℃（「-70℃以上60℃以下」以下同様）の温度条件下で
 行うことができる。

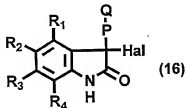
- 本発明の化合物は、反応系から取り出した後、一般的な方法、例えば結晶化、
 5 クロマトグラフィー等によって精製することによって得ることができる。

- 本発明の化合物はフリー体として、もしくは一般的な方法により塩として単離
 することにより得ることができる。本発明の化合物をフリー体として得た場合
 には、有機溶媒中に酸と処理することにより塩形成を行うことができる。例
 えば、フリー体をジエチルエーテル等のエーテル類、イソプロピルアルコール
 10 等のアルコール類や、アセトン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリ
 ル等に酸と一緒に溶解し、一般的な方法を用いることによって、上記の塩を得る
 ことができる。

- フリー体から塩を形成する際に使用する酸としては、例えば塩酸、臭化水素
 酸、硫酸、燐酸、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、
 15 コハク酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエ
 ンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、グルコン酸、ク
 エン酸等が挙げられる。

- 本反応の最後において、本発明の化合物は、例えば塩酸塩、シュウ酸塩など
 として単離される場合もあるが、もし必要であれば、フリー体は得られた塩を、
 20 例えば水酸化ナトリウム、トリエチルアミンや、炭酸ナトリウムや炭酸水素ナト
 リウム等の炭酸アルカリ金属塩や炭酸水素アルカリ金属塩等の塩基を用いた中
 和によって得ることができる。

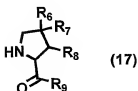
式（14）で定義される化合物は、式（16）



（式中、R₁、R₂、R₃、R₄、P及びQは、それぞれ上記と同じである。Ha

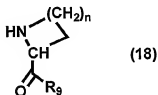
- 25 1はハロゲン原子を示す。）

で表される、3-ハロ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体と、式(17)



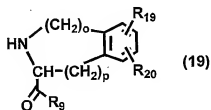
- 5 (式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 、及び R_9 は、各々上記と同じである。)

で表される化合物又はその塩、又は式(18)



(式中、 n 及び R_9 は、上記と同じである。)

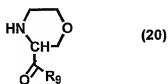
で表される化合物又はその塩、又は式(19)



- 10 (式中、 o 、 p 、 R_9 、 R_{19} 、及び R_{20} は、各々上記と同じである。)

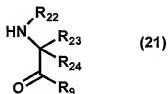
で表される化合物又はその塩、又は式(20)

【化18】



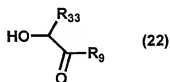
(式中、 R_9 は、上記と同じである。)

で表される化合物又はその塩、又は式(21)



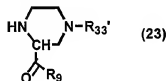
(式中、 R_9 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は、各々上記と同じである。)

で表される化合物又はその塩、又は式 (22)



(式中、 R_9 及び R_{33} は、各々上記と同じである。)

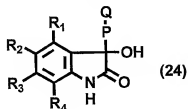
5 で表される化合物又はその塩、又は式 (23)



(式中、 R_9 及び $R_{33'}$ は、各々上記と同じである。)

で表される化合物又はその塩を、例えばジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基存在下、不活性溶媒中、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等や、それらの混合溶媒中にて、

10 室温から溶媒の沸点付近までの温度条件下反応させることにより製造すること



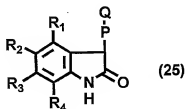
ができる。

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 P 及び Q は、各々上記と同じである。)

(16) で表される化合物は、例えば、式 (24) で表される化合物を、例えばピリジン等の塩基存在下、例えばジクロロメタン、クロロホルム等の不活性

溶媒中、0℃～室温の温度条件下例えば塩化チオニル等を用いることによ
って、式(16)で表される化合物(Ha1=C1)へ変換することができる。

式(16)で表される化合物の他の製造方法としては、式(25)



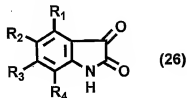
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、P及びQは、各々上記と同じである。)

- 5 式で表される化合物を、文献記載の方法(Farm. Zh. (Kiev), 1976, 5, 30-33.)に従い、臭素又はN-クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を使っ
て式(16)で表される化合物へ変換することができる。

式(25)で表される化合物は、例えばW095/18105号、W001/74775号、
W001/55130号、W001/55134号、W001/64668号、W001/98295号、W003/008407号、

- 10 J. Org. Chem., 33(4), 1640-1643(1968)、又はEP0747354号等に記載の方法
に従って製造することができる。

また例えば、式(24)で表される化合物は、式(26)



(式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、各々上記と同じである。)

で表される1H-インドール-2,3-ジオン誘導体に、式(27)

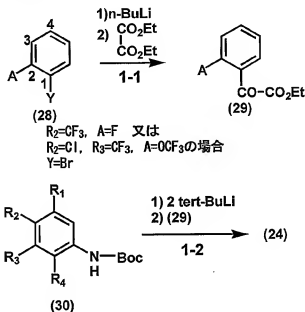
Q-P-M (27)

- 15 (式中、P及びQは、上記と同じである。Mは式-Mg-Ha1で表される基、
又は式-Liで表される基を示す。Ha1は、ハロゲン原子を示す。)で表さ
れる有機金属試薬を用い、得られた中間体を加水分解することにより得る
ことができる。

- 20 これらの反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、n-ヘキ
サン等、もしくはそれらの混合溶媒中、-70℃～室温の間の温度条件下実施
できる。

式(27)で表される化合物は当業者に良く知られた常套手段により製造することができる。

- 特に式(24)で表される化合物のうち、例えばA環がベンゼン環、 R_2 がトリフルオロメチル基、Pが単結合、Qがフェニルであり、Q(フェニル)上の置換基として2位にフッ素原子を有する場合、又は R_2 がクロロ原子、 R_3 がトリフルオロメチル基、Pが単結合、Qがフェニルであり、Q(フェニル)上の置換基として2位にトリフルオロメトキシ基を有する場合には、スキーム1に示す方法にて製造できる。



スキーム 1

- (スキーム1において、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、各々上記と同じであり、
- 10 Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示す。)
- スキーム1の工程1-1において式(28)で表される化合物は、まず例えばN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン等の塩基の存在下、もしくは塩基を添加しない状態で、例えばn-ブチルリチウム等のリチオ化試薬と反応してリチオ化された化合物は、シユウ酸ジエチルと反応し、式(29)で
- 15 表される化合物を得ることができる。本反応は例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、又はヘキサン等の不活性溶媒中、もしくはそれらの混合溶媒中にて -70°C 〜室温までの間の温度条件下進行する。

工程 1-2 において式 (30) で表される化合物は、2 当量の *tert*-ブチルリチウムなどのリチウム誘導体と反応しリチオ化され、式 (29) で表される化合物と反応し、所望する式 (24) で表される化合物を得ることができる。本反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ペンタン等の
5 不活性溶媒中、又はそれら混合溶媒中 -70°C ~ 室温の間の温度条件下にて進行する。

式 (28) で表される化合物は市販されているか、又は当業者に一般的に知られた常套手段に従って製造することができる。

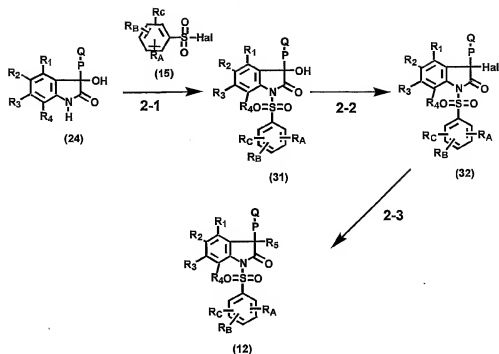
式 (30) で表される化合物は既知であり、W095/18105 号、又は J. Org.
10 Chem., 33, 1640-1643 (1968) 等に記載の方法に従って製造することができる。

1 H-インドルー 2, 3-ジオン誘導体 (26) は市販されているか、又は下記文献に記載の方法に従って製造することができる。

T. Helv. Chim. Acta, 2, 234 (1919), J. Prakt. Chim., 105, 137 (1922),
Tetrahedron Letters, 1998, 39, 7679-7682. Tetrahedron Letters, 1994,
15 35, 7303-7306, J. Org. Chem., 1977, 42 (8), 1344-1348., J. Org.
Chem., 1952, 17, 149-156., Journal of American Chemical Society,
1946, 68, 2697-2703., Organic Syntheses, 1925, V, 71-74, Advances in
Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Academic
Press, New York, 1975, 18, 2-58.

20 得られた式 (24) で表される化合物は、次いで例えば塩化チオニル、又はその同様な塩素添加剤と反応させることによって、対応する 3-ハロゲノ-1, 3-ジヒドロインドルー 2-オン化合物 (16) に転換できる。また、式 (24) で表される化合物は、例えば水素化ナトリウム等の塩基、及びジメチルジスルフィド等の存在下、式 (25) で表される化合物を空气中で酸化することによって得ることができる。

式 (12) で表される化合物のうち、R₆が上記式 (3)、式 (4)、式 (5)、式 (6)、式 (8)、式 (9) 及び式 (10) である化合物は、スキーム 2 に示す合成法によっても製造することができる。



スキーム 2

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_A 、 R_B 、 R_C 、 P 及び Q は、上記と同じである。
 R_5 は上記式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)、(9)及び(10)
 で定義された基と同じである。 Hal はハロゲン原子を示す。)

- 5 式(24)で表される化合物を、塩基、又は触媒の存在下反応させ、インドリンの窒素原子上にベンゼンスルホン化を行い、式(31)で表される化合物を得ることができる(工程2-1)。

反応は塩基、例えば水素化ナトリウム等の水素化金属、tert-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド存在下、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の無水溶媒もしくは、それらの混合溶媒中、
 10 -70℃～+60℃の温度条件下で行うことができる。

式(31)で表される化合物を、上記の式(24)で表される化合物から式(16)で表される化合物へ誘導する場合と同じ反応条件にて、ハロゲン化を行い式(32)で表される化合物を得ることができる(工程2-2)。

- 15 式(32)で表される化合物を塩基、例えばソジウムビス(トリメチルシリル)アミド、ポタシウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の存在下、例えばN、N-ジメチルホル

ムアミド等の無水溶媒中、 $-70^{\circ}\text{C}\sim+60^{\circ}\text{C}$ の温度条件下反応させることにより式(12) (R_5 は上記式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)、(9)及び(10)で定義された基と同じである。)で表される化合物を得ることができる(工程2-3)。

- 5 また、式(32)で表される化合物を、例えば酸化銀等の触媒存在下、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の無水溶媒中、溶媒の沸点付近での加熱条件下、又はマイクロウェーブ照射下での加熱条件にて反応させることにより、式(12) (R_5 は上記式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)、(9)及び(10)で定義された基と同じである。)で表される化合物を得ることが
- 10 できる(工程2-3)。

- 式(15)で表される化合物のうち、 R_A がトリフルオロメトキシ基でベンゼンスルホン部
- 15 部の2位にあり、 R_B がメトキシ基でベンゼンスルホン部の4位にあり、 R_C が水素原子の場合、又は R_A がトリフルオロメトキシ基でベンゼンスルホン部の4位にあり、 R_B がメトキシ基でベンゼンスルホン部の2位にあり、 R_C が水素原子の場合は、Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 111, 215 (1992)に記載の方法、すなわち3-(トリフルオロメトキシ)アニソールを、例えばニトロメタン等の溶媒中、無水硫酸を作用させた後、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基で中和し、得られた塩をハロゲン化することにより2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)
- 20 ベンゼンスルホンハライドと4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンハライドの混合物を製造することができる。

- ハロゲン化反応は、ハロゲン化剤、例えば塩化チオニルやオキシ塩化リン等の存在下、無溶媒もしくは不活性溶媒、例えばジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、 $-10^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ の
- 25 間の温度条件下進行する。

ハロゲン化の後、得られた混合物を、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の精製技術によって、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンハライドと4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンハライドを分離、精製することができる。これらの

化合物は新規であり、本発明のさらなる対象を形成する。このような化合物は、本発明の化合物を製造する際の間mediateとしても有効に用いることができる。

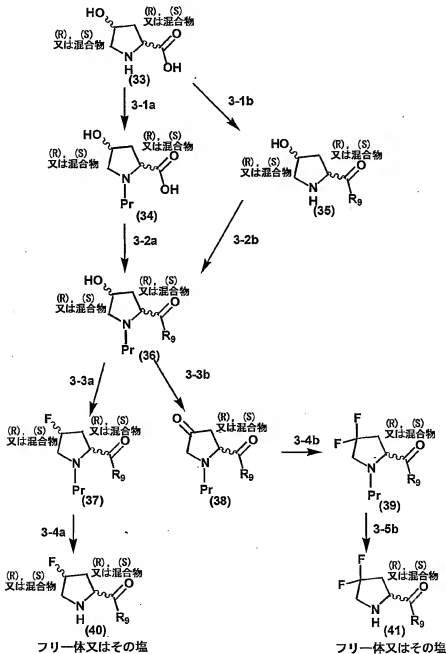
- 3-（トリフルオロメトキシ）アニソールは、市販されているか、又は3-（トリフルオロメトキシ）フェノールを、例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属塩、水素化ナトリウム等の水素化金属、又はtert-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド等の塩基存在下、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の無水溶媒もしくは、それらの混合溶媒中、ハロゲン化メチル化合物を-70℃～+60℃の温度条件下作用させることにより製造することができる。また、3-（トリフルオロメトキシ）フェノールを、
- 10 例えばジアゾメタン等のジアゾ化合物を、例えばジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中作用させることによっても製造することができる。また他に、ジメチル硫酸を用いた方法等、当業者に一般的に知られているヒドロキシル基のアルキル化反応を用いることができる。
- 15 2-ジフルオロメトキシ-4-ベンゼンスルホンクロリドは、市販の3-（ジフルオロメトキシ）フェノールを用い、上記2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホンハライド又は4-メトキシ-2-（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホンハライドの製造法に準じて得ることができる。
- 20 2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンクロリドは、公知の方法により得ることができ、例えば、市販の1, 3, 5-トリメトキシベンゼンを例えばクロロホルム等の溶媒中、クロロスルホン酸を作用させることにより得ることができる。
- 25 3, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンクロリド及び2, 3, 4-トリメトキシベンゼンスルホンクロリドは、1, 2, 4-トリメトキシベンゼン、又は1, 2, 3-トリメトキシベンゼンを、一般的なベンゼンスルホン化、中和によって得られた塩を、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン等を用いたハロゲン化反応に付すことにより得ることができる。

2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4-メトキシベンゼンスルホン
ニル クロリドは、2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4-メトキシ
シベンゼンを、例えば四塩化炭素等の溶媒中、例えばトリメチルシリルスルホ
ニルクロリド等のスルホン化剤と、氷冷却化から室温条件下作用させ、例え
5 ば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基で中和すること
により塩を得ることができる。得られた塩を、上記ハロゲン化反応に付すこと
により得ることができる。

2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4-メトキシベンゼンは、市
販の3-メトキシフェノールを、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の溶
10 媒中、市販の2-ハロゲノ-1, 1, 1-トリフルオロエタンを例えば炭酸セ
シウム等の塩基存在下、室温から溶媒の沸点付近の温度下作用させることによ
り得ることができる。

2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼンスルホン
ニル クロリド、2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンニル クロリド、3
15 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンニル クロリド、4- (トリフル
オロメトキシ) ベンゼンスルホンニル クロリド、4-ブromo-2- (トリフル
オロメトキシ) ベンゼン-1-スルホンニル クロリド、2-メトキシ-4-メ
チルベンゼンスルホンニル クロリド、2-メトキシ-4-ニトロベンゼンスル
ホンニル クロリドはいずれも市販されている。

- 式(17)で、 R_6 が、ヒドロキシル基、又はフッ素原子を示し、 R_6 がヒドロキシル基の場合、 R_7 及び R_8 が水素原子を示し、 R_6 がフッ素原子の場合、 R_7 は水素原子又はフッ素原子であり、かつ R_8 が水素原子で表される化合物の一部は、一般的にスキーム3に示す合成ルートで製造ができる。なおPrは窒素原子の保護基を示し、例えばベンジルオキシカルボニル基やtert-ブトキシカルボニル基等を示す。



(式中、 R_g は上記と同じである。 P_r は保護基を示す。)

- スキーム 3 中、工程 3-1 a において、式 (33) : (4R) - 又は (4S) - 4-ヒドロキシ-L-プロリン、又は、(4R) - もしくは (4S) - 4-ヒドロキシ-D-プロリンの窒素原子は一般的方法に従い、保護基を導入することにより式 (34) で表される化合物を製造することができる。引き続き工程 3-2 a において、式 (34) で表される化合物は一般的方法に従い、エステル化、もしくはアミド化することにより式 (36) で表される化合物を製造することができる。また、同様に式 (33) で表される化合物のカルボン酸は、工程 3-1 b において一般的手法に従い、エステル化、又はアミド化により式 (35) で表される化合物を製造することができ、引き続き得られた式 (35) で表される化合物の窒素原子に一般的手法に従い保護基を導入 (工程 3-2 b) し、式 (36) で表される化合物を製造することができる。

- 一般的なアミド化反応には以下のものがある。例えば、脱水縮合剤を用いた方法が挙げられる。脱水縮合剤には例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて例えば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

また、例えば、カルボン酸とクロル炭酸エステル、ピバロイルクロライド等から得られる混合酸無水物等を用いてアミド化することができる。これらの反応の溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、

クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

- また、カルボン酸の一般的なエステル化反応には以下のものがある。例えば、ジアゾメタン等のジアゾ化合物によってメチルエステル化を行うことができる。
- 10 この際、溶媒としては例えばジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。更に、カルボン酸を酸ハロゲン化物に誘導し、アルコール化合物を作用させることによりエステル化を行うことができる。酸ハロゲン化は例えば塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン等を用いることにより行うことができる。この際、
- 15 溶媒としては例えばジクロロメタン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中、もしくはそれらの混合溶媒中で行うことができる。こうして調製した酸ハロゲン化物にアルコール類、例えばメタノール、エタノール等を作用させることによりエステル化を行うことができる。またこの反応は酸ハロゲン化の反応系中にアルコールを加えることによって達成され、また単離した酸ハロゲン化物にアルコールを作用させることによっても達成できる。

- また、例えば脱水縮合剤を用いた方法が挙げられる。脱水縮合剤には例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニル
- 25 ジイミダゾール等が挙げられる。反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミ

ノ) ピリジン等のアミン類、例えば 2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下で行うことができる。

- 5 また、例えばカルボン酸とクロル炭酸エステルや、二炭酸ジ-tert-ブチル等から得られる混合酸無水物を用いてエステル化することができる。これらの反応の溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。この
- 10 際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

- 15 また、例えば、カルボン酸にハロゲン化アルキルを作用させることによりエステル化することができる。これらの反応の溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。この際、
- 20 塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

- 25 式(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)及び(10)で表される化合物、又はその中間体を調製するいずれかの工程において、分子内に存在するアミン、カルボン酸、ヒドロキシル基等の反応性又は感受性のある官能基を保護することが必要となることが考えられる。これについては、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、および T.

W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている慣用的な保護基を用いて、保護又は脱保護を行うことができる。

アミノ基の保護は、例えば二炭酸ジ-tert-ブチル、ベンジルクロロフォルメート等を用い、適当な塩基存在下で行うことができる。塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類又は炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。これらの反応の溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル、tert-ブチルアルコール、水等の反応に関与しない溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらの反応は-50℃~50℃で行うことができる。

また、カルボン酸の保護については、例えばエステル化を行うことにより達成される。エステル化は上記方法に順ずる。

ピロリジン環のフッ素化は、例えば4-ヒドロキシ体から4-フルオロ体、4-ケト体からは4, 4-ジフルオロ体を得ることができる。

スキーム3中、工程3-3aのモノフッ素化の例として、例えばジエチルアミノ硫黄トリフルオリドやジメチル硫黄トリフルオリド、1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1-(ジエチルアミノ)プロパンと1, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(ジエチルアミノ)-2-プロペンの混合物等を用いる方法が挙げられる。1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1-(ジエチルアミノ)プロパンと1, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(ジエチルアミノ)-2-プロペンの混合物を用いる場合には、反応系中に例えばフッ化セシウム、フッ化ナトリウム、又はフッ化カリウム等が混在している場合良好な結果を与える。これらの反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等の反応に関与しない溶媒、又はそれらの混合溶媒を用い、-78℃から室温で反応を開始し、室温から50℃で継続して反応を行うことにより達成される。また、モノフッ素化の例としては、例えば水酸基を脱離基に変換した後にフルオロ基に変換する方法が挙げられる。脱離基への変換としては例えばクロル化、プロ

ム化、ヨード化、メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化等が挙げられる。

- クロル化反応の例としては、例えば四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法、p-トルエンスルホニルクロリド等を用い脱離基とした後塩化リチウム等で置換する方法等が挙げられる。これらの反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、
-50℃～100℃で行うことができる。
- 10 ブロム化反応の例としては、例えば四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。この反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、-50℃～50℃で行うことができる。
- 15 ヨード化反応の例としては、例えばヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールを用いる方法が挙げられる。この反応は例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、-50℃～100℃の温度条件下行うことができる。
- 20 メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化は、それぞれ例えばメタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホニルクロリド等を用いて行うことができる。この際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、又は例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の反応に関与しない溶媒、又はそれらの混合溶媒中、反応は-50℃～50℃の温度条件下行うことができる。

脱離基に変換した後フルオロ基に変換する方法には、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリドやフッ化セシウム、フッ化カリウム、又はフッ化ナトリウム等を反応させる方法が挙げられる。これらの反応は例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、水等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、
5 0℃～100℃の温度条件下で行うことができる。

また、ジフルオロ化は例えばヒドロキシル基をケトン基へ酸化した後行うことができる。

酸化の方法（工程3-3b）は、例えば、クロロクロム酸ピリジニウムや二クロム酸ピリジニウム等のクロム酸を用いて行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は0℃～反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

また、例えばデスーマーチン試薬（1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキサール-3-（1H）-オン）等を用いて反応することができる。反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は0℃～40℃で行うことができる。

また、別の例として、例えばIBX（1-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾヨードオキサール-3-（1H）-オン 1-オキシド）等を用いて反応することもできる。反応溶媒としては例えばジメチルスルホキシドを用い、反応に関与しない例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒でさらに希釈して反応を行うことができる。反応温度は0℃～40℃で行うことができる。

この酸化反応としては、上記以外にもアルコールをケトンへ酸化できる方法であれば特に限定されない。例えばジメチルスルホキシドと活性化剤（塩化オキザリル、N-クロロスクシンイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等）による反応や、過ルテニウム酸（VII）テトラ-n-プロピルアンモニウムとN-メチルモルホリンオキシドを用いた酸化法等が挙げられる。本酸化反応の包括的概観は、Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformation, WILEY-VCH, 1999, 604.に見出され得る。

また、スキーム 3 中、工程 3-4 b におけるジフルオロ化は、例えばジメチル硫黄トリフルオリド、[ビス(2-メトキシエチル)アミノ] 硫黄トリフルオリド等のフッ素化剤を用いる方法が挙げられる。これらの反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、-78℃から室温で反応を開始し、室温からその溶媒の沸点付近で継続して反応を行うことにより達成される。

窒素原子の保護基は一般的な方法によって脱保護(工程 3-4 a, 3-5 b)され、式(40)及び(41)で表される化合物、又はそれらの塩を製造することができる。

例えば、tert-ブチルオキシカルボニル基等の酸で脱保護される基で保護した場合は、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を用い、脱保護することができる。この際、脱保護は、酸を有機溶媒又は水で希釈又は溶解して行うことができ、反応は-50℃~50℃の温度条件下行うことができる。有機溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

更に例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の加水素分解により脱保護される保護基である場合は、パラジウム等の金属触媒を用いた加水素分解反応により脱保護することができる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。反応は0℃~100℃で行うことができる。また、この反応に水素ガスを用いることもできるし、他に例えばギ酸-ギ酸アンモニウム等の組み合わせを用いて行うこともできる。

更に例えば、塩基で脱保護される例えばフルオレニルオキシカルボニル基等の保護基である化合物は、例えばジエチルアミン、ピペリジン、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて脱保護することができる。これらの塩基は単独で、又は併用して溶媒に希釈、溶解又は懸濁して用いるこ

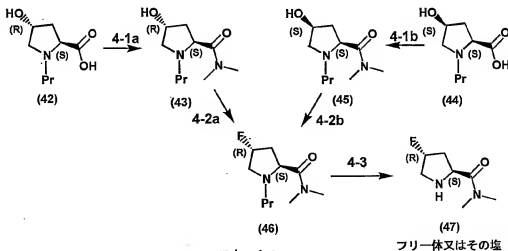
とができる。この際、溶媒としては例えば水、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等、又はそれらの混合溶媒を用いることができる。反応は0℃～溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

- 5 更に例えば、アリルオキシカルボニル基等の金属触媒により脱保護される基である化合物は、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰等を触媒又は試薬として用いることにより脱保護することができる。この際、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中で行うことができる。反応は0℃～その溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

(4R) - 及び (4S) - 4-ヒドロキシ-L-プロリン、又は、(4R) - 及び (4S) - 4-ヒドロキシ-D-プロリンは市販されている。

式(17)で表される化合物のうち、(4R) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(47)は、スキーム4に示す合成ルートで製造

15 できる。



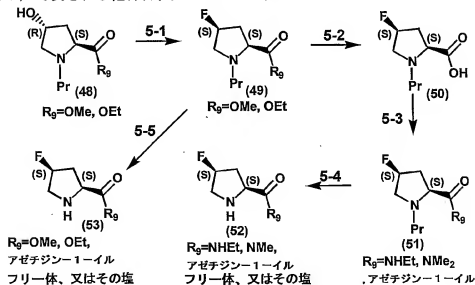
(式中 Pr は上記と同じである。)

合成原料としては式(42)及び(44)で表される化合物、すなわち(4R) - N-保護-4-ヒドロキシ-L-プロリン(42)、又は(4S) - N-保護-4-ヒドロキシ-L-プロリン(44)を利用し、工程4-1a, 4

20

— 1 b にてアミド結合形成の一般的方法に従い N, N-ジメチルアミド化した後、工程 4-2 a, 4-2 b にてフッ素化剤、例えば 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1- (ジエチルアミノ) プロパンと 1, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1- (ジエチルアミノ) -2-プロペンの混合物等を利用して
 5 フッ素化を行う。本フッ素化の際、例えばフッ化ナトリウム、フッ化カリウム又はフッ化セシウム等のフッ素化金属が反応系に混在する場合、良好な結果を与える。本反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、-78℃から室温で反応を開始し、室温
 10 からその溶媒の沸点付近で継続して反応を行うことにより達成される。

1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1- (ジエチルアミノ) プロパンと 1, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1- (ジエチルアミノ) -2-プロペンの混合物を用いてモノフッ素化した場合、合成原料である式 (42) 及び (44) で表される化合物の 4 位の立体配置が (R) 配置、(S) 配置ど
 15 ちらでも、結果的には (4R) 配置の 4-フッ化化合物 (46) を得る事ができる。得られた式 (46) で表される化合物は一般的な方法により脱保護され、式 (47) で表される化合物、又はその塩を得ることができる。



スキーム 5

(式中 Pr は上記と同じである。)

式 (17) で表される化合物のうち、R₆ がペータ位のフッ素原子、R₇ が

アルファ位の水素原子であり、 R_8 が水素原子、 R_9 が炭素原子数1～5のアルコキシ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、又はアゼチジン-1-イル基である場合、スキーム5に示す合成ルートで製造ができる。合成原料としては式(47)に示すメチルもしくはエチル(2S, 4R)-N-保護-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシレート体を利用し、一般的なヒドロキシ基のフッ素化(工程5-1)により(4S)配置のフッ素を導入する。得られた式(49)で表される化合物は一般的な方法により脱保護し(工程5-5)、メチル、又はエチル(4S)-4-フルオロ-L-プロリネート体(53)又はその塩を得ることができる。一方、式(49)で表される化合物は一般的な方法によりエステルを加水分解(工程5-2)し、カルボン酸体(50)を製造できる。得られたカルボン酸体(50)をペプチド結合形成の一般的な方法に従いアミド化(工程5-3)した後、窒素原子の保護基を一般的な方法により脱保護(工程5-4)し、(4S)-4-フルオロ-L-プロリンアミド体(52)、又はその塩を製造することができる。

15

エステルの加水分解は、例えば水酸化ナトリウム等の水酸化金属塩、炭酸カリウム等の炭酸金属塩等の塩基を用いて実施することができる。この反応の溶媒としては、例えばメタノールやエタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、水等の溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。反応は-20℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下で行うことができる。

20

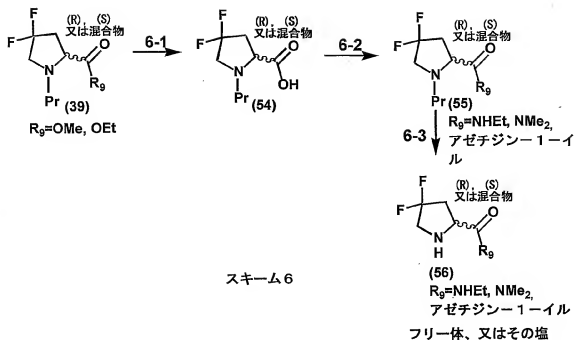
また、カルボン酸を他のエステル、例えばtert-ブチルエステル等の酸で脱保護される基で保護した場合は、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を用い、脱保護することができる。この際、脱保護は、酸を有機溶媒又は水で希釈又は溶解して行うことができ、反応は-50℃～50℃の温度条件下行うことができる。有機溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の溶媒、又それらの混合溶媒が挙げられる。

25

更に例えば、ベンジルエステル等の加水素分解により脱保護される基で保護した場合は、パラジウム等の金属触媒を用いた加水素分解反応により脱保護することができる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、又はそれらの混合溶媒を用いることができる。反応は0℃～100℃で行うことができる。また、この反応に水素ガスを用いることもできるし、他に例えばギ酸-ギ酸アンモニウム等の組み合わせを用いて行うこともできる。

更に例えば、アリルエステル等の金属触媒により脱保護される基で保護した場合は、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム⁰等を触媒又は試薬として用いることにより脱保護することができる。この際、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中で行うことができる。反応は0℃～その溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

式（17）で表される化合物のうち、R₆及びR₇がフッ素原子、R₈が水素原子、R₉はエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、又はアゼチジン-1-イル基である場合、スキーム6に示す合成ルートで製造できる。合成原料はスキーム3記述の式（39）で表される化合物のうち、4, 4-ジフルオロ-N-保護-2-ピロリジンカルボキシレート体を利用し、工程6-1にて加水分解することによりカルボン酸体（54）とする。得られたカルボン酸体（54）をアミド結合形成の一般的方法に従い、式（55）で表される化合物を製造することができる（工程6-2）。窒素原子の保護基は一般的な方法によって脱保護（工程6-3）され、式（56）で表される化合物、又はその塩を製造することができる。



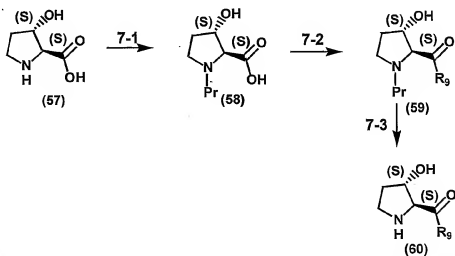
スキーム 6

(式中 Pr は上記と同じである。)

式 (17) (R₆ 及び R₇ は水素原子、R₈ はヒドロキシル基、R₉ は上記と同じである。Pr は上記と同じである。)

で表される化合物の一部である式 (60) で表される化合物は、スキーム 7 の

5 合成法に従って得ることができる。



スキーム 7

フリー体、又はその塩

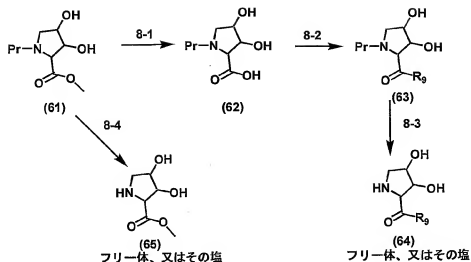
(式中、R₉ 及び Pr は上記と同じである。)

(3S)-3-ヒドロキシ-L-プロリン(57)は市販されており、本化合物を一般的手法により窒素原子に保護基を導入し、式(58)で表される化合物を得ることができる(工程7-1)。式(58)で表される化合物を一般的手法によりエステル化、又はアミド化することにより式(59)で表される化合物を得ることができ(工程7-2)、引き続き一般的手法により脱保護(工程7-3)し、式(60)で表される化合物のフリー体、又はその塩を得ることができる。

式(17)で表される化合物(R_6 はヒドロキシル基、 R_7 は水素原子、 R_8 はヒドロキシル基、 R_9 はメトキシ基である。)

- 10 の一部である化合物(61)、特にN-tert-ブトキシカルボニル保護体は、Tetrahedron: Asymmetry, 9, 47(1998)に記載の方法に従って製造することができるし、又他の保護体についても上記文献に準じて製造できる。得られた式(61)で表される化合物をスキーム8に示す通り、一般的加水分解反応(工程8-1)によりカルボン酸体(62)を得、エステル化、又はアミド化(工程8-2)した後、脱保護(工程8-3)することにより式(64)で表される化合物、又はその塩を得ることができる。

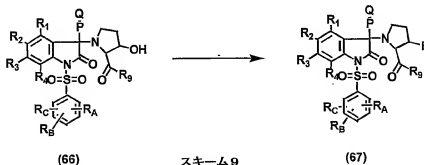
また、式(61)で表される化合物を脱保護(工程8-4)することにより、2-メチル-3, 4-ジヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(65)、又はその塩を得ることができる。



スキーム 8

(式中、R₉及びPrは上記と同じである。)

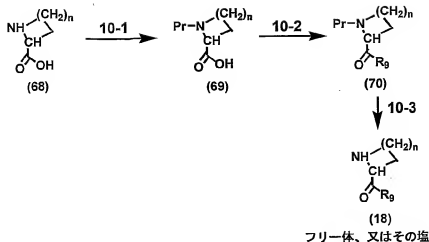
- また、式(12) (R₁、R₂、R₃、R₄、P、Q、R_A、R_B及びR_Cは上記と同じである。R₆は上記式(3)で表される化合物のうち、R₆、R₇は水素原子、R₈はフッ素原子、R₉は上記と同じである。)で表される化合物の一部は、スキーム9に示す通り、ピロリジン部3位のヒドロキシル基を一般的方法によりフッ素化することにより得ることができる。



スキーム 9

- (式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₉、P、Q、R_A、R_B及びR_Cは、上記と同じである。)

式(18)で表される化合物は、下記スキーム10に示す合成法により製造することができる。



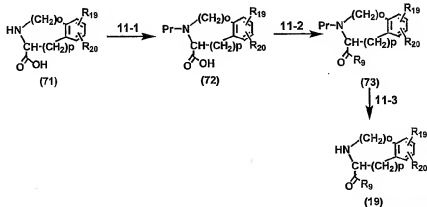
スキーム 10

(式中、 n 、 R_9 及び Pr は上記と同じである。)

式(69)で表される化合物は市販されているか、又は式(68)で表される化合物を一般的方法により N -保護基を導入することにより得ることができる。式(69)で表される化合物を一般的方法によりエステル化、アミド化することにより式(70)で表される化合物を得た後、一般的方法により脱保護することにより式(18)で表される化合物のフリー体、又はその塩を得ることができる。

式(19)で表される化合物は、下記スキーム11に示す合成法により製造することができる。

10



スキーム 11

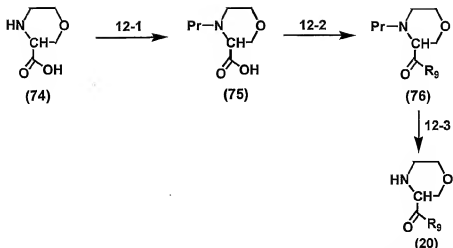
(式中、 o 、 p 、 R_9 、 R_{19} 、 R_{20} 及び Pr は、各々上記と同じである。)

式(71)で表される化合物の窒素原子を一般的手法により保護基を導入し、式(72)で表される化合物を得ることができ、又は式(72)で表される化合物の一部は市販されている。

- 式(72)で表される化合物のカルボン酸を一般的手法によりエステル化、
- 5 アミド化することにより式(73)で表される化合物を得ることができる。得られた式(73)で表される化合物は一般的手法により脱保護することにより式(19)で表される化合物、又はその塩を得ることができる。

- 式(71)で表される化合物は市販されているか、もしくは既知の方法で製造することができる。例えば、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシリックアシッドは J. Med. Chem., 26, 394(1983).; Agric. Biol. Chem., 51, 1833(1987).; J. Med. Chem., 26, 1267(1983).; Helv. Chim. Acta, 45, 638(1962).; Helv. Chim. Acta, 51, 1476(1968).に記載の方法により製造することができる。イソインドール-1-カルボキシリックアシッドは、J. Heterocyclic. Chem., 21, 1355(1984).に記載の方法により製造する
- 15 ことができる。1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシリックアシッドは Synthesis, 11, 1157(1992).; Int. J. Peptide Protein Res., 43, 62(1994).; Liebigs Ann./Recueil, 1997, 3, 533(1997).; J. Med. Chem., 31, 2092(1998).; J. Chem. Soc., 172(1938).; J. Chem. Soc., 1534(1950).; Synthesis, 1990, 550.; Heterocycles, 34, 757(1992).; J.
- 20 Med. Chem., 26, 1267(1983).に記載の方法により製造することができる。1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシリックアシッドは、J. Org. Chem., 55, 738(1990).; J. Med. Chem., 35, 1942(1992).に記載の方法により製造することができる。1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシリックアシッドは J. Med. Chem., 34, 757(1993).; Synthesis, 25 550(1990).; Heterocycles, 34, 757(1992).; J. Med. Chem., 26, 1267(1983).に記載の方法により製造することができる。

式(20)で表される化合物は、下記スキーム12に示す合成法により製造することができる。



スキーム 12

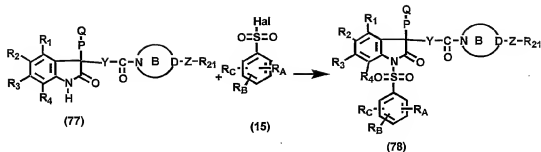
フリー体、又はその塩

(式中、 R_9 及びPrは上記と同じである。)

- 式(74)で表される化合物の窒素原子を一般的手法により保護基を導入することにより式(75)で表される化合物を得ることができ、又は式(75)で表される化合物の一部は市販されている。式(75)で表される化合物のカルボン酸を一般的手法によりエステル化、アミド化することにより式(76)で表される化合物を得ることができる。得られた式(76)で表される化合物は一般的手法により脱保護することにより式(20)で表される化合物、又はその塩を得ることができる。
- 10 また、式(76)で表される化合物のうち、 R_9 が炭素原子数1~5のアルコキシ基の場合は、一般的加水分解反応によりカルボン酸へ誘導することにより、式(75)で表される化合物を得ることができる。

式(74)で表される化合物はJ. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 2577(1985).記載の方法により、セリンから製造することができる。

- 15 上記式(12)で表される化合物のうち、 R_5 が上記式(7)で表される置換基であり、B環は5~9員の含窒素複素環基、Yが式 $-CH_2-$ で表される基、又は式 $-OCH_2-$ で表される基、Zが単結合、Dが炭素原子、又は窒素原子及び $R_{2,1}$ が複素環基の場合は、あらかじめ調製した式(77)で表される化合物と式(15)で表される化合物を塩基存在下反応させることによって製造できる(スキーム13)。



スキーム 13

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_A 、 R_B 、 R_C 、 P 及び Q は、上記と同じである。環 B において N は窒素原子、 D は窒素原子又は炭素原子を示す。 Y は式 $-CH_2-$ で表される基、又は式 $-OCH_2-$ で表される基、 Z は単結合、
 5 Ha はハロゲン原子、 B 環は5～9員の含窒素複素環基、 R_{21} は複素環基を示す。)

スキーム13の反応は塩基、例えば水素化ナトリウム等の水素化金属、 $tert$ -ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシド存在下、例えば N 、 N -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の無水溶媒もしくは、それ
 10 らの混合溶媒中、 $-70^{\circ}C \sim +60^{\circ}C$ の温度条件下で行うことができる。

式(77)(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 P 及び Q は、上記と同じである。 Y は式 $-CH_2-$ で表される基又は式 $-OCH_2-$ で表される基を示し、 Z は単結合を示し、 D は窒素原子を示し、 B 環は5～9員の含窒素複素環基を示し、 R_{21} は複素環基を示す。)で表される化合物は、例えば、WO 03/008407号記
 15 載の方法に準じて製造することができる。

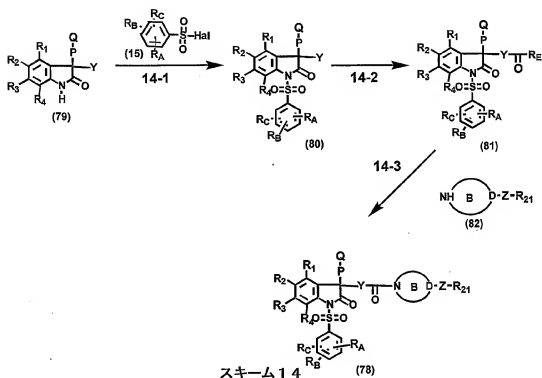
式(12)で表される化合物のうち、 R_5 が上記式(7)で表される置換基であり、 D が窒素原子、 Y が式 $-O-$ で表される基、又は式 $-N-$ で表される基、 Z が単結合、 R_{21} が複素環基の場合は、スキーム14に示す合成法により製造することができる。

20 まず、式(79)で表される化合物を塩基存在下、式(15)で表される化合物と反応させることにより式(80)で表される化合物を得ることができる。本反応は塩基、例えば水素化ナトリウム等の水素化金属、 $tert$ -ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド存在下、例えば N 、 N -ジメチルホル

ムアミド、テトラヒドロフラン等の無水溶媒もしくは、それらの混合溶媒中、
 -70℃～+60℃の温度条件下で行うことができる。

得られた式(80)で表される化合物のヒドロキシル基、又はアミノ基を炭
 酸エステル、又は炭酸アミド化を行うことにより活性化し、得られた式(8

- 5 1)で表される化合物を、あらかじめ調製した式(82)で表される化合物と
 反応させることにより式(78)で表される化合物を得ることができる。



- (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、P及びQは、上記と同じである。Nは窒素
 原子、Dは窒素原子又は炭素原子、Yは式-OHで表される基又は式-O-で
 10 表される基、式-NH₂で表される基、又は式-NH-で表される基であり、
 Zは単結合、Halはハロゲン原子、B環は5～9員の含窒素複素環基、 R_2
 1 は複素環基、 R_{E1} は例えばフェニルオキシ基等の脱離基を示す。)

ヒドロキシル基、アミノ基の炭酸エステル化、炭酸アミド化は例えばフェニ
 ルオキシカーボネート化、又はフェニルオキシカーバメート化等で達成される。

- 15 ここで、フェニルオキシカーボネート化、フェニルオキシカーバメート化は、
 例えば、クロロフェニルフォルメートを、塩基、例えばピリジン、ジイソプロ

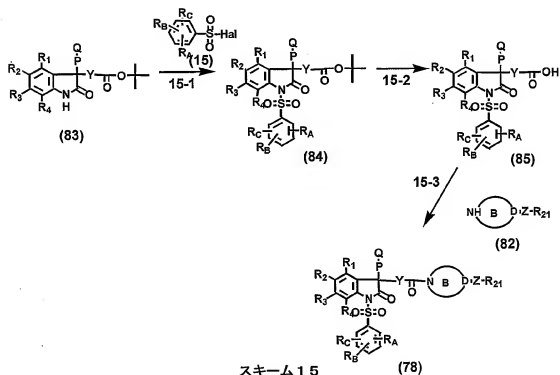
ピルエチルアミン、トリエチルアミン等の存在下、例えば、テトラヒドロフラン、クロロホルム等の溶媒中、 0°C ～ 100°C の温度下反応させることにより達成される。

- また、式(81)で表される化合物と式(82)で表される化合物の反応は、
- 5 塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミンの存在下、例えばトルエン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、 0°C から使用する溶媒の沸点付近の温度で持続して反応させることにより達成される。

- 式(79)(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、P及びQは、上記と同じである。
- 10 Yはアミノ基、又はヒドロキシル基のラセミ体、又は光学活性体(+)体又は(-)体)、Zは単結合、Dは窒素原子、 R_{21} は複素環基を示す。)で表される化合物は、例えば、WO 03/008407号に記載の方法に準じて製造することができる。

- 式(12)で表される化合物のうち、 R_5 が上記式(7)で表される置換基
- 15 であり、Dが窒素原子、Yが式 $-\text{NHCH}_2-$ で表される基、式 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ で表される基、Zが単結合、 R_{21} が複素環基の場合は、スキーム15に示す合成法で製造することができる。

- 式(83)で表される化合物と、式(15)で表される化合物を塩基存在下反応させることによって式(84)で表される化合物を得ることができる。
- 得られた式(84)で表される化合物のtert-ブチルエステル基を酸、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等を用いて作用させてカルボン酸体(85)を得、
- 5 あらかじめ調製した式(82)で表される化合物を縮合させることにより式(78)で表される化合物を製造することができる。



- (式中、R₁、R₂、R₃、R₄、P及びQは、上記と同じである。Nは窒素原子、Dは窒素原子、又は炭素原子、Yは式-NHCH₂-で表される基又は式-NHCH₂CH₂-で表される基、Zは単結合、Halはハロゲン原子、B環は5～9員の含窒素複素環基、R₂₁は複素環基を示す。)
- 10

- 式(85)で表される化合物から式(78)で表される化合物への縮合は、例えば脱水縮合剤を用いた方法が挙げられる。脱水縮合剤には例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒ
- 15

ドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うこと

5 ができ、塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等のアミン類、2-エチルヘキサ

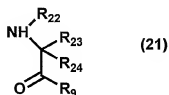
酸ナトリウム、2-エチルヘキサ酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は-5 0℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下で行うことができる。

- 10 式(83)(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、P及びQは、上記と同じである。Yは式-NHCH₂-で表される基、式-NHCH₂CH₂-で表される基を示す。)で表される化合物は、WO 03/008407号記載の方法に準じて製造することができる。

- 式(82)で表される化合物のうち、Dが窒素原子、Zが単結合、 R_{21} が
- 15 複素環基の化合物は、市販されているか、又はJ. Org. Chem., 18,1484(1953)., J. Med. Chem., 21(6),536(1978)., Chem. Pharm. Bull., 39(9),2288(1991)., Tetrahedron Letters, 39, 617(1998).又はWO 97/28129号記載の方法によって合成することができる。

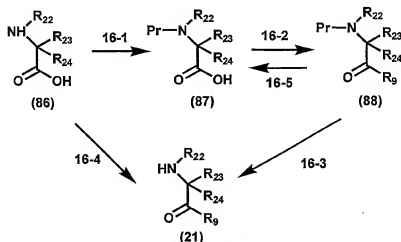
- 式(82)で表される化合物のうち、Dが炭素原子、Zが単結合、 R_{21} が
- 20 複素環基で置換された含窒素複素環基の化合物、特に4-ピペリジン-4-イルピリジンは、Tetrahedron Lett., 34 (33), 5287-5288(1993).記載の方法に従って製造することができる。

R_5 がアミノ酸残基；式(21)



- 25 (式中、 R_9 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は、上記と同じである。)

で表される化合物又はその塩は、一般的にはペプチド合成に慣用的に使用される保護基により保護されていても良いアミノ酸、又はそれらの誘導体から調製することができる（スキーム 16）。



スキーム 16

（式中、 R_9 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 及びPrは、各々上記と同じである。）

- 5 スキーム 16 中、工程 16-1 において、式 (86) で表される化合物の窒素原子は、一般的方法に従い、保護基を導入することにより式 (87) で表される化合物を製造することができる。引き続き工程 16-2 において、式 (87) で表される化合物は一般的方法に従い、エステル化、又はアミド化することにより式 (88) で表される化合物を製造することができる。窒素原子の保護基は一般的な方法によって脱保護（工程 16-3）され、式 (21) で表される化合物、又はその塩を製造することができる。また、一方式 (86) で表される化合物のカルボキシル基は、工程 16-4 において、一般的方法に従い、エステル化、アミド化することにより、直接式 (18) で表される化合物を製造することもできる。また、式 (88) で表される化合物の R_9 が例えば炭素
- 10 原子数 1～5 のアルコキシ基等の場合、一般的加水分解反応に付すことにより、式 (87) で表される化合物を製造することができる（工程 16-5）。

天然アミノ酸及びそれらの保護体、非天然アミノ酸の一部及びそれらの保護体は市販されているものを用い、また市販されていないアミノ酸については、Strecker らの方法（Angewante Chemie, 75, 27(1850)）による合成、又は

H. T. Bucherer らによる、J. Pract. Chem., 141, 5 (1934) による合成を行い、
次いで、加水分解することによって調製することができる。

α -アミノシクロアルキルカルボン酸は、J. W. Tsang ら、J. Med. Chem.,
27, 1663 (1984) に記載の方法に従って、製造することができる。

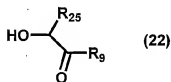
- 5 R-及びS-ペンチルグリシンは、EP477049 号に記載の方法に従って製造
することができる。

R-及びS-ヘキシルグリシンは、Rudman ら、J. Am. Chem. Soc., 74,
551 (1952) に記載の方法に従って製造することができる。

- R-及びS-シクロヘキシルグリシンは、R-及びS-フェニルグリシンの
10 接触還元により製造することができる。

R-及びS-配置を有する α -アミノシクロアルキルカルボン酸は、J.
Hill ら、J. Org. Chem., 30, 1321 (1965) に記載の方法に従って、対応するラ
セミN-アセチル化誘導体の立体特異的酵素分解によっても製造することがで
きる。

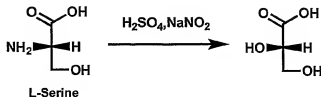
- 15 式 (22)



(式中、 R_9 及び R_{25} は、上記と同じである。)

で表される化合物は、スキーム 17 に示す合成法に準じて製造することができ
る。

- 20



スキーム 17

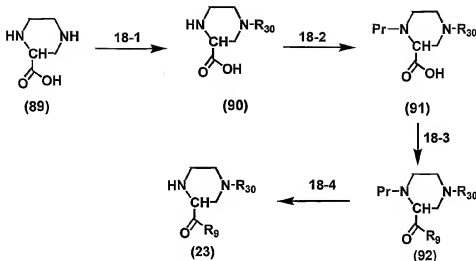
例えば、L-セリンを酸性条件下、亜硝酸ナトリウムにてジアゾ化し、加水分解することにより立体を保持しながらアミノ基からヒドロキシル基へ変換することができる (Helvetica Chimica Acta, 68, 1863. 参照)。

上記と同様な条件にて、例えば下記の化合物を合成できる。

- 5 すなわち、S-ロイシク アシッド (L-ロイシンより; Tetrahedron Letters, 26, 2187(1975). 参照) ;
- S-マリクアシッド (L-アスパルチック アシッドより; Synthetic Communication, 16(2), 183(1986). 参照) ;
 - (2S) - 2-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロピオニック アシッド ((S) - 2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピオニックアシッドより; Tetrahedron Letters, 22, 45, 4533(1981). 参照) ;
 - (2S) - 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニック アシッド (L-フェニルアラニンより; EP0230379 号参照) ;
 - (S) - 2-アセトキシ-3-(4-ベンジルフェニル) プロピオニック
15 アシッド (O-ベンジル-L-チロシン) より; J. Org. Chem., 67, 4945(2002). 参照) ;
 - (S) - ヒドロキシイソバレリク アシッド (L-バリンより; Organic Process Research & Development, 6, 246(2002).; Organic Letters, 5, 16, 2821(2003).; J. Am. Chem. Soc., 123, 4469(2001). 参照) ;
 - 20 • (S) - 2, 3-ジメチル-2-ヒドロキシブチリク アシッド (L-バリンより; Organic Process Research & Development, 6, 246(2002). 参照) ;そして
 - (R) - 2-ヒドロキシペント-4-イノイック アシッド (D-プロパルギルグリシンより; J. Med. Chem., 46, 4572(2003). 参照) を合成できる。

25

式(23)で表される化合物は、下記スキーム18に示す合成法により製造することができる。



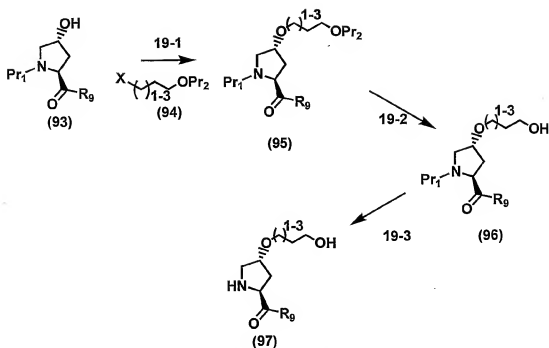
フリー体、又はその塩
スキーム18

(式中、 R_9 及び R_{30} は上記と同じである。 Pr は保護基を示す。)

- 式(89)で表される化合物(2-ピペラジンカルボキシリクアシッド)は市販されているか、又はChimia., 13, 263(1959)ならびにJ. Med. Chem., 15, 291(1972)に記載の方法を用い2-ピペラジンカルボキシリクアシッドから製造することができる。

- 式(89)で表される化合物の窒素原子に、Protective Group in Organic Synthesis (T. W. Greene, P. G. M. Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.)に記載されている方法を用いて置換基を導入することにより、式(90)、(91)で表される化合物を得ることができる(工程18-1、18-2)。また、式(91)で表される化合物のカルボン酸を一般的手法によりエステル化、アミド化することにより式(92)で表される化合物を得ることができる(工程18-3)。得られた式(92)で表される化合物は一般的手法により脱保護することにより式(23)で表される化合物、又はその塩を得ることができる(工程18-4)。

式(17)で表される化合物において、 R_6 がヒドロキシアルコキシ基の時は下記スキーム19に示す合成法により製造することができる。



フリー体、又はその塩

スキーム19

(式中、R₉は上記と同じである。Pr₁及びPr₂は保護基を、またXは脱離基を示す。)

- 式(93)で表される化合物のヒドロキシル基を式(94)で表される化合物を用いて、一般的方法に従いアルキル化することにより式(95)で表される化合物を製造することができる(工程19-1)。式(95)で表される化合物のヒドロキシル基の保護基を、一般的手法により脱保護することにより式(96)で表される化合物を得ることができる(工程19-2)。得られた式(96)で表される化合物は一般的手法により脱保護することにより式(97)で表される化合物、又はその塩を得ることができる(工程19-3)。式(94)で表される化合物の一部は市販されている。

- 一般的なアルキル化反応に用いられる脱離基には以下のものがある。例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン類、スルホネート等が挙げられる。アルキル化反応では塩基を用いることができ、用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭

- 酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*tert*-ブトキシカリウム等の金属アルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等が挙げられる。アルキル化反応に用いられる反応溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ピリジン等や、それらの混合溶媒が挙げられる。また、必要に応じて例えばヨウ化カリウム又はヨウ化ナトリウム等の活性化剤を用いることができる。反応は-80℃から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

- 式(17)で表される化合物において、 R_6 がヒドロキシエトキシ基の場合、下記スキーム20に示す合成法により製造することができる。

- 式(93)で表される化合物のヒドロキシル基を式(98)で表される化合物を用いて、工程19-1と同様の方法でアルキル化することにより式(99)で表される化合物を製造することができる(工程20-1)。式(99)で表される化合物のヒドロキシル基の保護基を、一般的手法により脱保護することにより式(102)で表される化合物を得ることができる(工程20-2)。

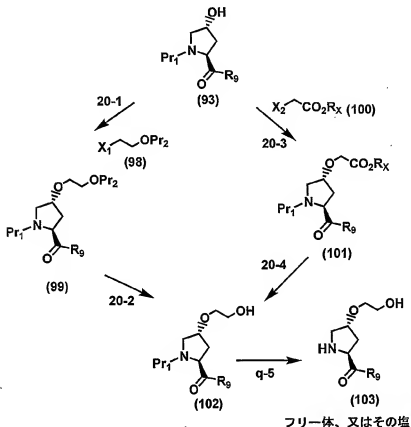
また、式(102)で表される化合物は、以下の方法でも得ることができる。式(93)で表される化合物のヒドロキシル基を、式(100)で表される化合物

- を用いて、工程20-1と同様の方法でアルキル化することにより式(101)で表される化合物を製造することができる(工程20-3)。式(101)で表される化合物のエステル基を、一般的手法により還元することにより式(102)で表される化合物を得ることができる(工程20-4)。得られ

た式(102)で表される化合物は一般的手法により脱保護することにより式(103)で

表される化合物、又はその塩を得ることができる(工程20-5)。式(98)及び式(100)で表される化合物の一部は市販されている。

5



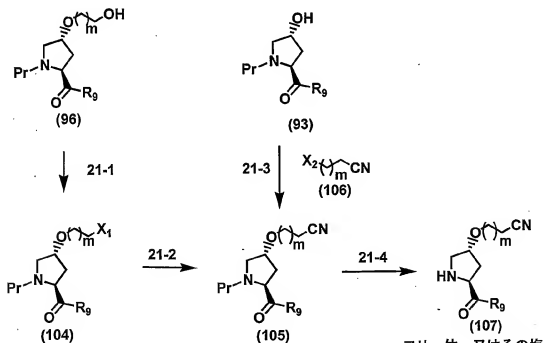
スキーム20

(式中、R₉は上記と同じである。Pr₁及びPr₂は保護基を、R_xは炭素原子数1～5のアルキル基及びX₁及びX₂は脱離基を示す。)

一般的な還元反応に用いられる試薬には以下のものがある。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム等が挙げられる。またこれらの試薬は他の試薬と組み合わせることにより、

その還元能力を調整することができる。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等は、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等と組み合わせる用いることができる。還元反応に用いられる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等や、それらの混合溶媒が挙げられる。反応は-80℃から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

- 10 式(17)で表される化合物において、 R_6 がシアノアルコキシ基の場合は下記スキーム21に示す合成法により製造することができる。



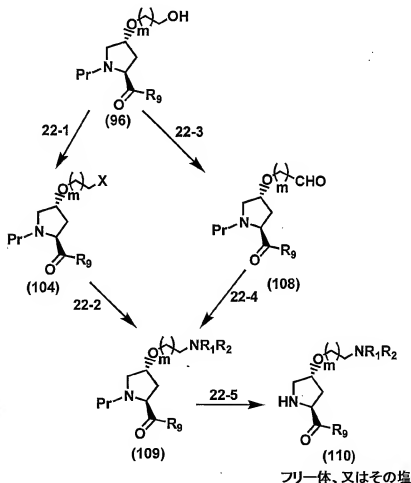
スキーム21

(式中、 R_9 は上記と同じである。 m は1~4の整数、 Pr は保護基、 X_1 及び X_2 は脱離基を示す。)

- 15 式(96)で表される化合物のヒドロキシル基を、一般的手法により脱離基に変換し、式(104)で表される化合物を得ることができる(工程21-1)

1)。得られた式(104)で表される化合物を一般的手法によりシアノ化(工程21-2)、脱保護(工程21-4)することにより式(107)で表される化合物、又はその塩を得ることができる。

また、式(93)で表される化合物のヒドロキシル基を式(106)で表される化合物を用い、スキーム19と同様に(工程19-1)アルキル化(工程21-3)、脱保護(工程21-4)することにより、式(107)で表される化合物を製造することができる。

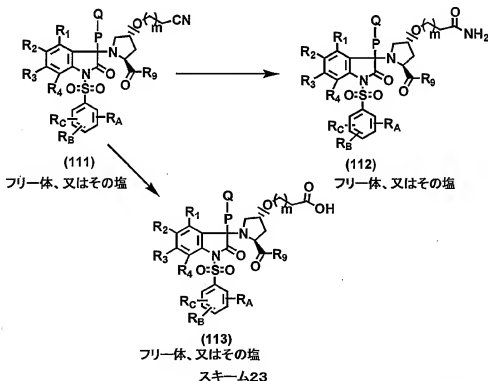


スキーム22

(式中、 R_9 は上記と同じである。 m は1~4の整数、 Pr は保護基及び X は脱離基を示す。 R_1 、 R_2 は、炭素原子数1~5のアルキル基、又は R_1 及び R_2 は隣接する窒素原子と複素環基を形成する基、又は炭素原子数1~5のアルキル基で置換された複素環基を形成する基を示す。)

123

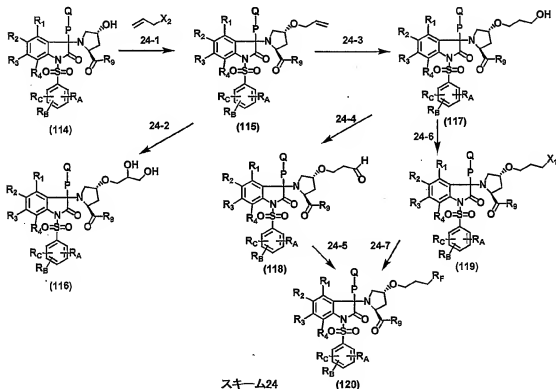
式(110)で表される化合物は、上記スキーム22で表される方法で得ることができる。式(96)で表される化合物のヒドロキシル基を一般的手法により脱離基に変換することにより式(104)で表される化合物を得ることができる(工程22-1)。得られた式(104)で表される化合物を、一般的手法によりアミノ化することにより式(109)で表される化合物を得ることができる(工程22-2)。また、式(96)で表される化合物のヒドロキシル基を一般的手法によりホルミル基に酸化(工程22-3)し、得られたホルミル基を還元アミノ化反応(工程22-4)に付すことにより、式(109)で表される化合物を得ることができる。得られた式(109)で表される化合物は一般的手法により脱保護することにより、各々式(110)で表される化合物、又はその塩を得ることができる(工程22-5)。



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 P 、 Q 、 R_A 、 R_B 及び R_C は上記と同じである。)

15 式(112)及び(113)で表される化合物は、上記スキーム23で表される方法で得ることができる。式(107)で表される化合物と式(16)で

表される化合物の反応成績体に、式（１５）で表される化合物を反応させて製造される式（１１１）で表される化合物は、一般的なしアノ基の加水分解反応に付すことにより式（１１２）で表される化合物及び式（１１３）で表される化合物を得ることができる。本加水分解は酸性加水分解、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等を用いた条件にて達成される。本酸性加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は－５０℃から溶媒の沸点付近の温度にて進行する。



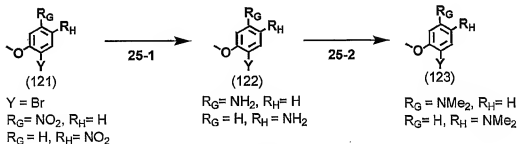
スキーム24

- 10 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 P 、 Q 、 R_A 、 R_B 及び R_C は上記と同じである。 R_F は、モノールキルアミン、ジールキルアミン、シクロアルキルアミン、又はアルキル-シクロアルキルアミンを示す。 X_1 及び X_2 は、脱離基を示す。)

式(120)で表される化合物は、上記スキーム24で表される方法で得る

- 15 ことができる。

- 式(12)で表される化合物の一部である式(114)で表される化合物は、アリルハライドと塩基性条件下反応し、ヒドロキシル部をアリル化することにより、式(115)で表される化合物を得ることができる(工程24-1)。
- 式(115)で表される化合物を、例えば四酸化オスミニウム等を触媒とし、
- 5 例えば過酸化水素水等の過酸化物を用いたアルキレンのジオール化反応によって式(116)で表される化合物を得ることができる(工程24-2)。また、式(115)で表される化合物は、一般的なヒドロボレーションにより末端アルキレン部分をヒドロキシル化した式(117)で表される化合物を得ることができる(工程24-3)。式(117)で表される化合物は、一般的なヒ
- 10 ドロキシル基からホルミル基への酸化反応により、式(118)で表される化合物を得(工程24-4)、後にホルミル基を一般的な還元的アミノ化反応に付すことにより、式(120)で表される化合物を得ることができる(工程24-5)。一方、式(117)で表される化合物は、ヒドロキシル基を、例えばハロゲン、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等
- 15 の脱離基へ変換した後(工程24-6)、種々のアミンを作用させることにより、式(120)で表される化合物を得ることができる(工程24-7)。

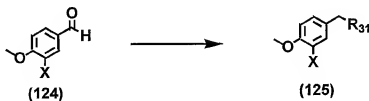


スキーム25

- 式(27)で表される化合物の合成原料の一部である、式(123)で表される化合物は、スキーム24で表されるに示す合成法に準じて製造することができる。工程25-1において式(121)で表される化合物は、一般的還元
- 20 反応に付すことにより、式(122)で表される化合物を得ることができる。本還元反応は、例えば鉄、亜鉛や錫等の金属の存在下、例えば酢酸、塩酸、トリフルオロ酢酸等の溶媒中にて0℃～溶媒の沸点付近での加熱条件下までの間の温度条件下進行する。また上記以外にもこの還元反応はパラジウム炭素やラ

- ネーニッケルを介して水素ガスを用いて還元することができる。また、本還元反応の包括的概観は、Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformation*, WILEY-VCH, 1999, 821.に見出され得る。得られた式(122)で表される化合物は、還元的アミノ化反応に付すことにより式(123)で表される化合物を得ることができる。本還元的アミノ化反応は、例えばホルムアルデヒド等のアルデヒドと反応しイミン誘導体を生成し、例えば水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤で還元することにより達成される。本反応は、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の不活性溶媒中、又はそれら混合溶媒中 -70°C ～室温の間の温度条件下にて進行する。また、この反応に例えばパラジウム炭素等に触媒として水素ガスを用いることもできるし、他にその他のホウ素試薬である例えばホウ化水素、水素ホウ素化ナトリウム、シアノ化水素ホウ素化ナトリウム等を用いて行うこともできる。

- 式(121)で表される化合物は市販されているか、又は当業者に一般的に知られた常套手段に従って製造することができる。



スキーム26

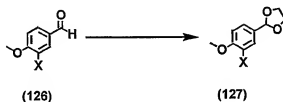
- (式中、 R_{31} は、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミノ基、複素環基を示す。Xは、ハロゲン原子を示す(好ましくは、塩素、酸素、ヨウ素)。)

- 式(27)で表される化合物の合成原料の一部である、式(125)で表される化合物は、スキーム26で示す合成法に準じて製造することができる。式(124)で表される化合物は、例えばジメチルアミン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン等の2級アミンおよび1級アミンと反応しイミン誘導体を生成し、例えばシアノ化水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤にて還元され、所望

する式(125)で表される化合物を得ることができる。本反応は、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、又はそれら混合溶媒中—70℃～室温の間の温度条件下にて進行する。また、この反応に例えばパラジウム炭素などを触媒として水素ガスを用いることもできるし、他にその他のホウ素試薬である例えばホウ化水素、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等を用いて行うこともできる。

式(124)で表される化合物は市販されているか、又は当業者に一般的に知られた常套手段に従って製造することができる。

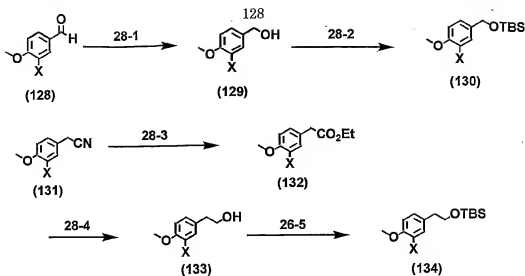
10



(式中、Xは、ハロゲン原子を示す(好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素)。)

式(27)で表される化合物の合成原料の一部である、式(127)で表される化合物は、スキーム25に示す合成法に準じて製造することができる。

(126)で表される化合物は、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸や酢酸等のような酸触媒下、例えばエチレングリコール、メタノール、エタノール等と反応しアセタール、ケタール等を生成できる。本反応は例えばベンゼン、トルエン、オルトギ酸エチル、クロロホルム等の溶媒を用いることができ、又はそれらの混合溶媒中室温～溶媒の沸点付近での加熱条件下までの間の温度条件下進行する。これら保護基については T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、
20 Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている。



スキーム28

(式中、Xは、ハロゲン原子を示す(好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素)。)

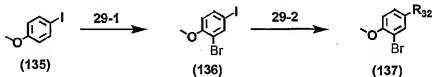
- 式(27)の合成原料の一部である式(130)及び(134)で表される化合物は、スキーム28に示す合成法に準じて製造することができる。式(128)で表される化合物は、還元反応により式(129)で表される化合物を得ることができる。本還元反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中-78℃~溶媒の沸点付近での加熱条件下までの間の温度条件下達成される。また、別の例として例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムおよび水素化ホウ素リチウム等を用いることができる。この還元反応としては、上記以外にもエステルをアルコールへ還元できる方法であれば特に限定されない。得られた式(129)の酸素原子は一般的な方法によって保護され、式(130)で表される化合物を製造できる。酸素原子の保護基としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基およびtert-ブチルジフェニルシリル基等の酸で脱保護される基を用いても良く、本保護基を使用した場合は、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を用い、脱保護することができる。またこれ以外にもフッ素原子によって脱保護される基であるため、例えばフッ素化テトラブチルアンモニウムやフッ化水素等を用いても脱保護することができる。これら保護基については T. W. Greene 及び P.

G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis. に見出され得る。

- また他の手法として、式(131)で表される化合物は、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等を用い、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中0℃～溶媒の沸点付近の温度条件下、エステルへと変換することができる(工程28-3)。

- また、スキーム28中、工程28-4における還元反応は、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム等を用い、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン等中、又はそれらの混合溶媒中0℃～溶媒の沸点付近での加熱条件下反応させることにより達成される。この還元反応としては、上記以外にもケトンアルコールへ還元できる方法であれば特に限定されない。本還元反応の包括的概観は、Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformation, WILEY-VCH, 1999, 1114. に見出され得る。アルコールの保護基は、例えばtert-ブチルジメチルシリル基等の酸もしくはフッ素で脱保護される基等が用いられる。これら保護基についての概念はT. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis. に見出され得る(工程28-5)。

20



スキーム29

(式中、 R_{32} は炭素原子数6～14のアリール基、上記置換基群Dで置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、又は上記置換基E群で置換された複素環基である。)

- 式(27)の合成原料の一部である式(137)で表される化合物は、スキーム28に示す合成法に準じて製造することができる。市販の4-ヨードアニ

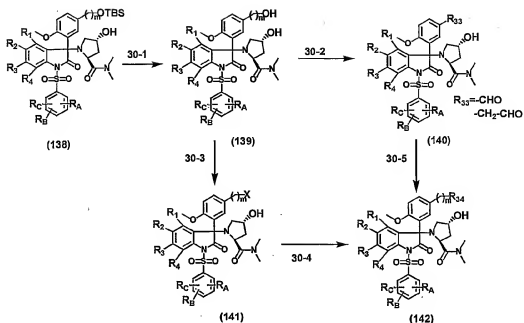
ソールを、例えば酢酸等の溶媒中、臭素を作用させることにより式(136)で表される化合物を得ることができる。得られた式(136)で表される化合物に対し、複素環、又は上記置換基E群で置換された複素環をBuchwald-Hartwig aminationの条件下反応させることにより、式(137)で表される化合物を得ることができる。

また、式(136)で表される化合物に対し、アリールボロン酸誘導体、又は複素環ボロン酸誘導体を鈴木-宮浦カップリングの条件下反応させることにより、式(137)で表される化合物を得ることができる。

Buchwald-Hartwig aminationに関する包括的概観は、A. S. Guran, R. A.

- 10 Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1348;
J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3609; J. F. Hartwig,
Angew. Chem. Int. Ed., Engl. 1998, 37, 2046-2067; Muci, A. R. Buchwald,
S. L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131; 及び J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P.
Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2000, 365, 1158-1174. に見
15 出され得る。

鈴木-宮浦カップリングに関する包括的概観は、*Angew. Chem. Int. Ed.*
2001, 40, 4544. に見出され得る。

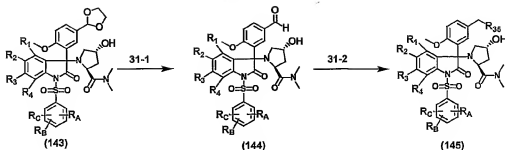


スキーム30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_A 、 R_B 及び R_C は上記と同じである。 m は1～5の整数を示す。 R_{34} は、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミノ基、又は複素環基を示す。Xは脱離基を示す。)

- 5 式(130)及び式(134)で表される化合物から誘導されるグリニア試薬、又はリチオ化試薬と式(26)で表される化合物の反応成績体に、式(17)で表される化合物及び式(15)で表される化合物を順次反応させて製造される式(138)で表される化合物は、一般的な方法により脱保護され、式(139)で表される化合物を得ることができる(工程30-1)。得られた
- 10 式(139)で表される化合物のヒドロキシル基を、一般的な酸化反応によりホルミル基まで酸化することにより式(140)で表される化合物を得(工程30-2)、還元的アミノ化反応により式(142)で表される化合物を得ることができる(工程30-5)。また、式(139)で表される化合物のヒドロキシル基を脱離基に変換した後(工程30-3)、アミンと置換反応を行う
- 15 ことにより式(141)で表される化合物を得ることができる(工程30-4)。

132

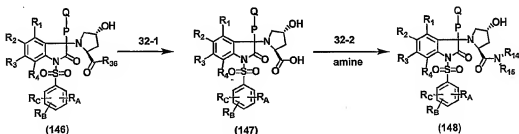


スキーム31

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_A 、 R_B 及び R_C は上記と同じである。

R_{35} は、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、モノシクロアルキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミノ基、又は複素環基を示す。)

- 5 式(127)で表される化合物から誘導されるグリニア試薬、又はリチオ化試薬と、式(26)で表される化合物の反応成績体に、式(17)で表される化合物、式(15)で表される化合物を順次反応させて製造される式(143)で表される化合物は、一般的な方法により脱アセタール化され、式(144)で表される化合物を得ることができる(工程31-1)。得られた式(144)で表される化合物に対し、一般的な還元的アミノ化反応に付すことにより、式(145)で表される化合物を得ることができる(工程31-2)。



スキーム32

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{14} 、 R_{15} 、 P 、 Q 、 R_A 、 R_B 及び R_C は上記と同じである。 R_{36} は、ベンジルオキシ基、又はp-メトキシベンジルオキシを示す。)

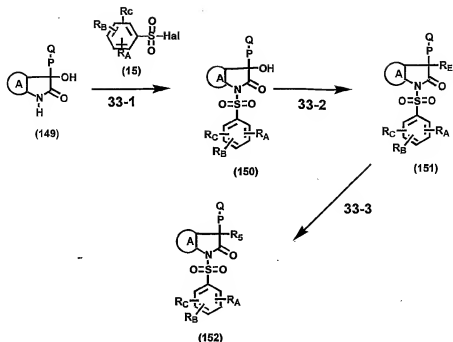
- 15 式(146)で表される化合物は、一般的な水素添加反応によって脱保護され、式(147)で表される化合物を得ることができる。得られた式(147)で表される化合物は、アミン類と、例えば1-エチル-3-(3-ジメチ

- ルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤、必要に応じて例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキスクシニイミド等の活性化剤を用いて、アミド化を行い式(148)で表される化合物
- 5 を得ることができる。)。得られた式(144)で表される化合物に対し、一般的な還元的アミノ化反応に付すことにより、式(145)で表される化合物を得ることができる(工程32-2)。

- 式(1)で表される化合物のうち、A環が芳香族複素環基である、式(152)で表される化合物は、スキーム33に示す合成法に準じて製造することが
- 10 できる。

式(149)で表される化合物を、塩基、又は触媒の存在下反応させ、インドリンの窒素原子上にベンゼンスルホニル化を行い、式(150)で表される化合物を得ることができる(工程33-1)。

- 反応は塩基、例えば水素化ナトリウム等の水素化金属、tert-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド存在下、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の無水溶媒もしくは、それらの混合溶媒中、
- 15 -70℃～+60℃の温度条件下で行うことができる。



スキーム 33

(式中、A、R_S、R_A、R_B及びR_Cは、上記と同じである。R_Sは上記式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)、(9)及び(10)で定義された基と同じである。Halはハロゲン原子を示す。R_{Et}は例えばフェニルオキシ基等の脱離基を示す。)

- 5 式(150)で表される化合物を上記の式(24)で表される化合物から式(16)で表される化合物へ誘導する場合と同じ反応条件にて、ハロゲン化を行い式(151)で表される化合物を得ることができる(工程33-2)。

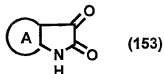
- 式(33)で表される化合物を塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド、ポタシウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の存在下、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の無水溶媒中、-70℃~+60℃の温度条件下反応させることにより式(152)(R_Sは上記式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)、(9)及び(10)で定義された基と同じである。)で表される化合物を得ることができる(工程33-3)。

また、式(32)で表される化合物を、例えば酸化銀等の触媒存在下、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の無水溶媒中、溶媒の沸点付近での加熱条

件下、又はマイクロウェーブ照射下での加熱条件にて反応させることにより、式(12) (R_5 は上記式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)、(9)及び(10)で定義された基と同じである。)で表される化合物を得ることができる(工程2-3)。

5

また例えば、式(149)で表される化合物は、式(153)



(式中、Aは芳香族複素環基である。)

で表される化合物に、式(27)

10

Q-P-M (27)

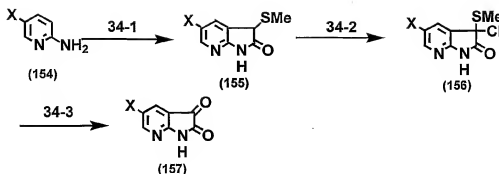
(式中、P及びQは、上記と同じである。Mは式-Mg-Halで表される基、又は式-Liで表される基を示す。Halは、ハロゲン原子を示す。)で表される有機金属試薬を作用させ、得られた中間体を加水分解することにより得ることができる。

15 これらの反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン等、もしくはそれらの混合溶媒中、-70℃~室温の間の温度条件下実施できる。

式(27)で表される化合物は当業者に良く知られた常套手段により製造することができる。

20 特に式(153)で表される化合物のうち、7-アザインドリンはスキーム34で示す合成法に準じて製造することができる。

25



スキーム34

(式中、Xはハロゲン原子を示す。)

- 5-ハロゲン-2-アミノピリジン (154) に、例えばジクロロメタン、
- 5 クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等、またはそれらの混合溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度条件下、過塩素酸 *tert*-ブチルエステル、メチルチオ酢酸エチル、トリエチルアミンを作用させた後、例えば塩酸等の酸で処理することにより、閉環した式 (155) で表される化合物を得ることができる (工程 34-1)。
- 10 引き続き例えば N-クロロスクシンイミド等のハロゲン化剤を用いてアザインドリンの 3 位をハロゲン化した後 (工程 34-2)、例えばトリフルオロボランジエチルエーテレート等のルイス酸と酸化水銀を、テトラヒドロフラン-水混合溶媒中作用させることにより、所望する 5-ハロゲン-7-アザイサチン (157) を製造することができる (工程 34-3)。

- スキーム 34 に示す製造法は、J. Am. Chem. Soc., 5508 (1974) におけるオキシインドール (Oxindoles) の製造法をアザイサチンの製造に応用したものである。
- 15

- 7-アザイサチンは、Heterocycles, Vol. 53, No. 5 (2000)、Heterocycles, 1145 (2000)、ARKIVOC, i, 67 (2001)、Bioorg. & Med. Chem. Lett., 333 (1992)、Bioorg. & Med. Chem. Lett., 195 (1994)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 20, 2009 (1989)、W095/13807 号、又は EP0556060 号記載の方法によっても製造することができる。

4-アザイサチンは、W095/13807号、又はEP0556060号記載の方法により製造することができる。

5-アザイサチンは、J. Heterocycl. Chem., 34(1997)2, 441.、又はW095/13807号記載の方法により製造することができる。

5 6-アザイサチンは、W095/13807号記載の方法により製造することができる。

以下、合成例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

10 なお、実施例において、シリカゲル60、シリカゲル60Nとは、関東化学(株)によって市販されているシリカゲルである。クロマトレックスNHとは、富士シリシア(株)によって市販されているシリカゲルである。また、反応の進行を、0.25mmシリカゲル60F₂₅₄プレート(メルク社製)を用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)で追跡した。TLCプレートは、UV(2
15 54nm)、もしくは20%リンモリブデン酸ナトリウム/EtOH溶液を用いた呈色によって観察した。化合物は、ACD/NAME(Product Version: 7.0、又は8.05, ACD/LABS)を用いて命名した。¹H-NMRスペクトルは、テトラメチルシランを内部標準とし、化学シフトはppmで表記した。融点は未補正值である。

20 本実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

MeOH(メタノール)、NaOH(水酸化ナトリウム)、KOH(水酸化カリウム)、MgSO₄(無水硫酸マグネシウム)、Na₂SO₄(無水硫酸ナトリウム)、NaHCO₃(炭酸水素ナトリウム)、Na₂CO₃(炭酸ナトリウム)、K₂CO₃(炭酸カリウム)、NaH(水素化ナトリウム、50-72% in
25 oil)、NH₄Cl(塩化アンモニウム)、Py(ピリジン)、THF(テトラヒドロフラン)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、Et₂O(ジエチルエーテル)、IPE(ジイソプロピルエーテル)、EtOH(エタノール)、NH₄OH(28%アンモニア水)、EtOAc(酢酸エチル)、MeCN(アセトニトリル)、Et₃N(トリエチルアミン)、CHCl₃(クロ

- ロホルム)、TMEDA (N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン)、TBAF (tetra-n-ブチルアンモニウムフルオリド)、LAH (水素化アルミニウムリチウム)、NaBH₄ (水素化ほう素ナトリウム)、TFA (トリフルオロ酢酸)、HOBT・H₂O (1-ヒドロキシベンゾトリ
- 5 アゾール・1水和物)、EDC・HCl [1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・1塩酸塩]、(Boc)₂O (ニ炭酸ジtert-ブチル)、TBSCl (t-ブチルジメチルクロシラン)、DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)、IPA (イソプロピルアルコール)、IBX (1-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾヨードオキサール-3 (1H) -
- 10 オン 1-オキシド)

合成例1

- 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロ
- 15 リドの合成

工程G1-1: 1-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンの合成

- 3-(トリフルオロメトキシ)フェノール 20.0 g、K₂CO₃ (無水) 23.3 gのDMF (100 ml) 懸濁液に、氷冷下、ヨードメタン 2
- 20 3.9 gを加えた後室温まで昇温し、室温下13時間攪拌した。反応液にEtOAc (100 ml)、精製水 (150 ml) を加え30分間攪拌した。分液後、水層をEtOAc (50 ml x 2) 抽出し、合せた有機層を精製水 (100 ml x 3) 及び飽和食塩水 (50 ml) にて洗浄し、MgSO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 27.7 g (粗体、黄色オイル) を得た。本化合物は精製する事無く次反応に用いた。
- 25 MS (CI pos.) m/z : 193 ([M+H]⁺)
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.81 (s, 3 H), 6.73 - 6.87 (m, 3 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H)

工程G1-2: カリウム 4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホネート、カリウム 2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホネート (混合物) の合成

- 窒素気流下、工程G1-1で得られた化合物 27.0 g のニトロメタン (270 ml) 溶液に、氷冷下無水硫酸 9.86 g のニトロメタン (100 ml) 溶液を3分間かけて滴下した。室温まで昇温後、室温下3日間攪拌した。反応液に水 (100 ml) 及びCHCl₃ (50 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。分液し、水層をCHCl₃ (50 ml) にて洗浄した。得られた水層を氷冷し、2 mol/L KOH水溶液にて中和した (PH=9)。中和した溶液を減圧下乾固することにより、表題化合物 32.9 g (粗体、茶色固体) を得た。本化合物は精製する事無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 333 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.78 & 3.79 (each-s, 3 H), 6.72 - 6.95 (m, 3 H), 7.75 (t, J=8.9 Hz, 1 H)

15

工程G1-3: 4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド、2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリドの合成

- 工程G1-2で得られた化合物 32.8 g にオキシ塩化リン (100 ml) を加え、外温130℃にて5.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、反応液を氷 (1.5 L) にあけ、1時間攪拌した。析出物をEt₂O (100 ml x 3) にて抽出し、合せた有機層を飽和食塩水 (50 ml) にて洗浄した後、MgSO₄にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相: EtOAc / n-ヘキサン=1/20~1/10; v/v) にて精製し、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリドを 17.8 g (淡黄色オイル状)、2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリドを 8.28 g (淡黄色オイル状) 得た。
- 4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド

MS (EI) m/z : 290 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 3.94 (s, 3 H), 6.92 (dd, $J=9.0$, 2.5 Hz, 1 H), 6.95 – 6.99 (m, 1 H), 8.03 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンル クロリド

5 MS (EI) m/z : 290 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 4.09 (s, 3 H), 6.90 – 6.99 (m, 2 H), 8.00 – 8.05 (m, 1 H)

実施例1

- 10 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- WO01/55130号パンフレットの Preparation3.2(isomerB)記載の化合物 : (4
15 R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) 512mgのDMF (5ml) 溶液に、氷冷下、NaH 57.1mgを加え、同温にて30分間攪拌した。
2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンル クロリド
20 415mgのDMF (3ml) 溶液を加えた後、同温にて30分間攪拌した。
反応液に10% K_2CO_3 水溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。水及び EtOAcを加えて分液し、水層を EtOAcにて抽出した。合せた有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した後、 MgSO_4 にて乾燥した。乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相 : n-ヘキサン/EtOAc = 1/2 ~ 1/2.5 ; v/v) にて精製し、表題化合物 561mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -89.8^\circ$ ($c=0.217$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 706 ($[M+\text{Na}]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.17 - 1.50 (m, 2 H), 1.69 - 1.78 (m, 1 H), 1.88 - 2.07 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.60 - 4.85 (m, 1 H), 4.79 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.76 - 6.82 (m, 2 H), 6.91 - 7.01 (m, 2 H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.20 - 7.31 (m, 2 H), 7.74 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例 2

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- W001/55130 号パンフレットの Preparation 3.2 (isomer B) 記載の化合物 : (4R) - 1 - [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) 300 mg の DMF (3 ml) 溶液に、氷冷下、NaH 30.5 mg を加え、同温にて 30 分間攪拌した。攪拌後溶液に 2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 222 mg の DMF (1 ml) 溶液を加えた後、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に 10% K₂CO₃ 水溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。水及び EtOAc を加えて分液し、水層を EtOAc にて抽出した。合せた有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した後、MgSO₄ にて乾燥し、乾燥剤を濾別し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : EtOAc) にて精製し、表題化合物 409 mg (無色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -87.9^\circ \quad (c = 0.211, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 706 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.22 - 2.54 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.11 - 3.29 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H),

4.54 - 4.85 (m, 2 H), 6.73 - 6.80 (m, 1 H), 6.85 - 7.13 (m, 4 H), 7.19 - 7.29 (m, 2 H), 7.73 - 7.93 (m, 1 H), 7.88 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

5 実施例 3

(4R) - 1 - [1 - { [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 実施例 2 と同手法により、W001/55130 号パンフレットの Preparation 3.2(isomer B) 記載の化合物: (4R) - 1 - [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) 100 mg、2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 89 mg を出発原料として表題化合物 119 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -140^\circ$ ($c=0.206$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 766 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 788 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 764 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.76 - 4.90 (m, 20 H), 6.79 (dd, J=8.24, 1.09 Hz, 1 H), 6.89 - 7.01 (m, 2 H), 7.02 - 7.12 (m, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 3 H), 7.67 - 7.80 (m, 1 H), 7.83 - 7.95 (m, 2 H)

実施例 4

- 25 メチル (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル) - 4-ヒドロキシ-L-プロリネート (左旋性異性体) の合成

工程 4-1: メチル (4R) -4-ヒドロキシ-L-アロリネート トリフルオロ酢酸塩の合成

1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシビリジン-1, 2-ジカルボキシレート 2.00 g の CHCl_3 (20 ml)

- 5 溶液に、氷冷下、TFA (10 ml) を加え、室温まで昇温後同温にて 3 時間攪拌した。その後反応液を減圧下濃縮し、表題化合物 3.82 g (粗体、無色オイル状) を得た。本化合物は精製する事無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 146 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 2.05 - 2.29 (m, 2 H), 3.04 - 3.16 (m, 1 H), 3.27 - 3.41 (m, 1 H), 3.77 & 3.78 (each-s, 3 H), 4.40 - 4.67 (m, 2 H), 9.06 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H)

- 工程 4-2: メチル (4R) -1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-L-アロリネート (ジアステレオ異性体混合物) の合成

- W001/55130号パンフレットのPreparation1.1に記載の化合物: 3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.28 g、工程 4-1 にて得られた化合物 (8.15 mmol) の CHCl_3 (23 ml) 懸濁液に、氷冷下、 Et_3N 4.49 g を 20 間かけて滴下した後、室温にて 13 時間攪拌した。反応液に 5% K_2CO_3 水溶液を加え、15 分間攪拌した。分液し、水層を CHCl_3 抽出した。合せた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、 MgSO_4 にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: EtOAc) にて精製し、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 2.37 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 439 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.51 - 4.61 (m, 13 H), 6.65 - 7.33 (m, 6 H), 7.86 & 8.09 (each-dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.30 & 8.53 (each-brs, 1 H)

工程4-3:メチル (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-L-プロリネート(左旋性異性体)の合成

5 -4-ヒドロキシ-L-プロリネート(左旋性異性体)の合成

実施例2と同様な手順にて、工程4-2で得られた化合物 1.00gと4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 6.92mgから、表題化合物の2種のジアステロ異性体をそれぞれ 770mg(異性体A:無色アモルファス)、423mg(異性体B:無色アモルファス)得た。

10 アス)得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = -9.2^\circ$ ($c = 0.189$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 693 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 669 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 - 3.61 (m, 5 H), 3.49 (s, 6 H), 3.90 (s, 3 H), 4.23 - 4.33 (m, 1 H), 4.39 - 4.52 (m, 1 H), 6.77 (d,

15 $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.81 - 7.05 (m, 4 H), 7.17 - 7.30 (m, 2 H), 7.72 - 7.91 (m, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -29.8^\circ$ ($c = 0.187$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 693 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 669 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.70 - 1.92 (m, 2 H), 3.30 - 3.52

20 (m, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.09 - 4.15 (m, 1 H), 6.80 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 3 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.99 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H)

25 実施例5

1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

実施例 2 と同手法により、W001/98295 号パンフレットの preparation 3.1 記載の化合物：1- [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) 300 mg を出発原料として表題化合物

5 452 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{21} = -75.4^\circ$ ($c = 0.208$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 690 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.22 - 3.06 (m, 7 H), 2.38 (s, 3 H),
2.82 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.55 - 4.72 (m, 1 H),
10 6.72 - 6.99 (m, 4 H), 7.09 - 7.28 (m, 3 H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H)

実施例 6

(4R) - 1 - [1 - { [4-ブromo-2- (トリフルオロメトキシ) フェ
15 ニル] スルホニル} - 5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -2-オキ
ソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-フルオロ-N,
N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 6-1a : tert-ブチル (2S, 4R) - 2- [(ジメチルアミ
ノ) カルボニル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート の合成

20 (4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシ-L-
プロリン 25.1 g の THF (250 ml) 溶液に、氷冷下、HOBT ·
 H_2O 24.9 g ならびに EDC · HCl 24.9 g を加え 15 分間攪拌
した。反応混合物に 50% ジメチルアミン水溶液 10.7 g を 10 分間かけ
て滴下後、室温にて 15 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去後、飽和 NaHCO_3
25 水溶液を加え、 CHCl_3 にて抽出した。 Na_2SO_4 にて乾燥後、乾燥剤を
濾別し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60
N、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20/1 \sim 9/1$; v/v) にて精製し、
表題化合物 26.2 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 281 ($[M+Na]^+$)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.40 & 1.45 (each-s, 9 H), 1.95 - 2.36 (m, 3 H), 2.97 & 2.98 (each-s, 3 H), 3.08 & 3.13 (each-s, 3 H), 3.41 - 3.62 (m, 1 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 4.69 - 4.87 (m, 1 H)

5

工程6-2a: tert-ブチル (2S, 4R) -2- [(ジメチルアミノ)カルボニル] -4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレートの合成

工程6-1aで得た化合物 25.7 g、及びフッ化ナトリウム 5.00 gのジクロロメタン (260 ml) 懸濁液に、氷冷下1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1- (ジエチルアミノ) プロパンと1, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1- (ジエチルアミノ) -2-プロペンの混合物 (約3:1) 26.6 gを10分間かけて滴下し、その後室温にて16時間攪拌した。反応溶液に氷冷下5% K₂CO₃水溶液を加え同温にて30分間攪拌した。分液後、得られた水層をCHCl₃にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、MgSO₄にて乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相: EtOAc/n-ヘキサン=1/1~10/0; v/v) に付し、表題化合物 12.2 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 283 ([M+Na]⁺)

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.42 & 1.46 (each-s, 9 H), 2.00 - 2.26 (m, 1 H), 2.36 - 2.55 (m, 1 H), 2.98 & 2.99 (each-s, 3 H), 3.10 & 3.16 (each-s, 3 H), 3.58 - 3.99 (m, 2 H), 4.71 - 4.92 (m, 1 H), 5.12 - 5.38 (m, 1 H)

25 工程6-1b: tert-ブチル (2S, 4S) -2- [(ジメチルアミノ)カルボニル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートの合成

工程6-1aと同手法により、(4S) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシー-L-プロリン 10.0 gを出発原料として、表題化合物 8.66 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 281 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.42 & 1.45 (each-s, 9 H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H), 2.17 - 2.35 (m, 1 H), 3.02 & 3.03 (each-s, 3 H), 3.16 & 3.27 (each-s, 3 H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.64 - 3.86 (m, 1 H), 4.26 - 4.37 (m, 1 H), 4.66 - 4.84 (m, 1 H), 5.28 - 5.83 (m, 1 H)

5

工程6-2b: tert-ブチル (2S, 4R) -2-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート の合成

工程6-2aと同手法により、工程6-1bで得られた化合物 8.54gを出発原料として、表題化合物 7.54g (淡黄色固体) を得た。

10

工程6-3: (4R) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程4-1と同手法により、工程6-2bにて得られた化合物 3.50gを出発原料として表題化合物 7.27g (粗体 黄色油状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

15

MS (ESI pos.) m/z : 161 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.97 - 2.21 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.37 - 3.62 (m, 2 H), 4.72 - 4.85 (m, 1 H), 5.36 - 5.60 (m, 1 H), 8.83 (brs, 1 H), 9.99 (brs, 1 H)

20

工程6-4: (4R) -1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド ((左旋性異性体、及び右旋性異性体)) の合成

25

工程4-2と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 3.78gと工程6-3にて得られた化合物 (13.5mmol) を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 2.06g (異性体A: 無色粉末)、2.74g (異性体B: 無色粉末) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{29} = +12.9^\circ$ ($c = 0.578$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 454 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 430 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.65 – 1.94 (m, 1 H), 2.17 – 2.35 (m, 1 H), 2.42 – 2.85 (m, 6 H), 3.22 – 3.56 (m, 1 H), 3.47 (s, 3 H),
 5 3.75 – 3.97 (m, 2 H), 5.05–5.31 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.07 – 7.21 (m, 2 H), 7.29 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{28} = -18.8^\circ$ ($c = 0.219$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 454 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 430 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.79 – 1.99 (m, 1 H), 2.23 – 2.54 (m, 7 H), 2.88 – 3.06 (m, 1 H), 3.42 – 3.72 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 4.58 – 4.70 (m, 1 H), 5.18 – 5.43 (m, 1 H), 6.74 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J=8.2, 1.09$ Hz, 1 H), 6.97 – 7.05 (m, 1 H), 7.15 – 7.20 (m, 1 H), 7.23 – 7.31 (m, 1 H), 7.86 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H)

- 工程6-5: (4R) - 1 - [1 - { [4-プロモ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-クロロ-3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
 20

実施例2と同手法により、工程6-4で得られた化合物 (異性体B) 250 mg、4-プロモ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 216 mg から、表題化合物 370 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{21} = -14.5^\circ$ ($c = 0.212$, CHCl_3)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 756 ($[\text{M}+\text{Na}-1]^+$), 758 ($[\text{M}+\text{Na}+1]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.54 – 5.27 (m, 15 H), 6.78 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.94 – 7.09 (m, 2 H), 7.21 – 7.30 (m, 2 H), 7.49 – 7.56 (m, 1 H), 7.61 (dd, $J=8.6, 1.9$ Hz, 1 H), 7.81 – 7.95 (m, 2 H), 8.20 – 8.37 (m, 1 H)

実施例 7

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-
 5 メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N,
 N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 6-4 で得られた化合物 (異性体 B) 300
 10 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル ク
 ロリド 222 mg から、表題化合物 402 mg (無色アモルファス) を得
 た。

$[\alpha]_D^{25} = -34.2^\circ$ ($c = 0.202$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 708 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 684 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.85 - 5.30 (m, 9 H), 2.41 (s, 3 H),
 2.71 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.71 - 7.09 (m, 5 H), 7.20 - 7.32 (m, 2
 15 H), 7.78 - 7.98 (m, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 8.23 - 8.44 (m, 1
 H)

実施例 7-2

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-
 20 メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N,
 N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 7-2-1 : (4R) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリ
 ンアミドの合成

25 工程 6-2 a 又は 6-2 b で得られた化合物 5.00 g の CHCl_3 (5
 0 ml) 溶液に、TFA (15 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応
 液を減圧下濃縮後、得られた残渣に CHCl_3 を加え、氷冷下 5% K_2CO_3 水
 溶液を水層が塩基性になるまで加えた。分液し、水層を CHCl_3 抽出した。
 合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別

し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：CHCl₃/MeOH/NH₄OH=10/1/0.1；v/v）にて精製し、表題化合物 3.10g（黄色油状）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 161 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.79 - 2.02 (m, 1 H), 2.04 - 2.67 (m, 1 H), 2.26 - 2.42 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.06 - 3.25 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.37 (ddd, J=33.0, 13.3, 4.3 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J=9.2, 6.7 Hz, 1 H), 5.16 - 5.39 (m, 1 H)

- 10 工程 7-2-2 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

窒素気流下、W001/55130号パンフレットの preparation 1.1A に記載の化合物 :

- 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 5.00g の DMF (50 ml) 溶液に、氷冷下 NaH 760mg を加えた後、室温まで昇温し、30分間攪拌した。攪拌後の溶液に、-20℃の冷却下、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 5.52g の DMF (10 ml) 溶液を3分間かけて滴下し、その後同温下で5時間溶液を攪拌した。0℃まで昇温後、反応液に CHCl₃、及び 5% K₂CO₃ 水溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。攪拌後の溶液を分液し、水層を CHCl₃ 抽出し、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒をした。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：EtOAc/n-ヘキサン=1/1；v/v）で精製し、表題化合物 4.55g（橙色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 566 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.65 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.78 - 6.95 (m, 3 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 7.63 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

- 工程 7-2-3 : 3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-
 { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成
- 5 工程 7-2-2 で得られた化合物 3.00 g の CHCl_3 (30 ml) 溶液に氷冷下 Py 654 mg、塩化チオニル 984 mg を順次加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : $\text{EtOAc}/n\text{-ヘキサン}=1/4$; v/v) にて精製し、表題化合物 2.63 g (橙色固体) を得た。
- 10 MS (ESI pos.) m/z : 562 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 560 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 3.57 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.77 - 6.98 (m, 4 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.89 - 7.97 (m, 2 H), 8.25 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)
- 15 工程 7-2-4 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 20 窒素気流下、工程 7-2-1 で得られた化合物 178 mg の DMF (1.8 ml) 溶液に、氷冷下ソジウム ビス- (トリメチルシリル) アミド (38% THF 溶液) 170 mg を加え、同温にて 15 分間攪拌した。その後、工程 7-2-3 で得られた化合物 178 mg の THF (500 μL) 溶液を加え、同温にて 1 時間、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に EtOAc 及び
- 25 5% K_2CO_3 水溶液を加え 10 分間攪拌した。分液し、水層を EtOAc にて抽出した。合せた有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : $\text{EtOAc}/n\text{-ヘキサン}=1/1$; v/v) に付し、茶色オイル (8 mg) を得た。得られた茶色オイルのう

ち 2.0 mg を薄層クロマトグラフィー（シリカゲル 60 F₂₅₄、1 mm 厚、移動相：EtOAc/n-ヘキサン=7/3；v/v）にて精製し、表題化合物 0.13 mg（黄色オイル）を得た。

5 実施例 7-3

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 10 実施例 7-2-1 にて得られた化合物 57 mg の DMF (1.5 ml) 溶液に実施例 7-2-3 にて得られた化合物：3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 50 mg、酸化銀 41 mg を加え、マイクロウェーブ照射下、110℃で2時間攪拌した。反応液を濾過した後、ろ液を減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：MeOH/CHCl₃=1/9；v/v）より分離、精製し、表題化合物の各々の異性体 3.9 mg（異性体 A：無色アモルファス）、1.7 mg（異性体 B：無色アモルファス）を得た。

20

実施例 8

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体）の合成

実施例 1 と同手法により、工程 6-4 で得られた化合物（異性体 B）500 mg、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 404 mg を出発原料として、表題化合物 658 mg（無色アモルファス）を得た。

$$[\alpha]_D^{21} = -36.7^\circ \quad (c=0.212, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 708 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 684 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.51 - 3.98 (m, 7 H), 2.35 (s, 3 H),
2.75 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.73 - 4.98 (m, 1 H), 5.08 - 5.37 (m, 1
5 H), 6.74 - 6.83 (m, 2 H), 6.93 - 7.12 (m, 3 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H),
7.79 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=8.7$ Hz, 1
H)

実施例 9

10 (4R) - 1 - [1 - { [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-フルオ
ロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 6-4 で得られた化合物 100 mg、及び
15 2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼンスルホニル ク
ロリド 91 mg を出発原料として表題化合物 106 mg (無色アモルファ
ス) を得た。

$$[\alpha]_D^{22} = -14.9^\circ \quad (c=0.213, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 768 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 766 ($[M-H]^-$)

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.37 - 4.94 (m, 18 H), 5.05 - 5.43
(m, 1 H), 6.71 - 7.09 (m, 4 H), 7.16 - 7.38 (m, 3 H), 7.70 - 7.96 (m,
3 H)

実施例 10

25 3 - [(2S) - 2 - (アゼチジン-1-イルカルボニル) - 4-フルオロ
ピロリジン-1-イル] - 5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 -
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体) の合成

工程10-1: *tert*-ブチル (2S, 4S) - 2- (アゼチジン-1-イルカルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートの合成

- (4S) - 1- (*tert*-ブトキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-L-
 5 プロリン 2.50 g のDMF (25 ml) 溶液に、氷冷下、HOBt・H₂O 2.19 g 及びEDC・HCl 2.49 g を加え、30分間攪拌した。反応混合物にトリメチレンイミン 1.23 g を1分間かけて滴下した後、室温にて16時間攪拌した。反応液にEtOAc及び5% K₂CO₃水溶液加え、30分間攪拌した。攪拌後の液を分液し、水層をEtOAcにて抽出し、合せ
 10 た有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、MgSO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相: EtOAc) にて精製し、表題化合物 2.81 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) *m/z* : 293([M+Na]⁺)

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.44 - 1.51 (m, 9 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 2.13 - 2.43 (m, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.60 - 3.83 (m, 1 H), 3.97 - 4.81 (m, 7 H)

- 工程10-2: *tert*-ブチル (2S) - 2- (アゼチジン-1-イル
 20 カルボニル) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレートの合成

工程6-2aと同手法により、工程10-1で得た化合物 2.71 g を出発原料として、表題化合物 2.30 g (無色オイル) を得た。

MS (ESI pos.) *m/z* : 295([M+Na]⁺)

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.35 - 1.52 (m, 9 H), 2.02 - 2.50 (m, 4 H), 3.54 - 4.65 (m, 7 H), 5.09 - 5.35 (m, 1 H)

工程10-3: (2S) - 2- (アゼチジン-1-イルカルボニル) - 4-フルオロピロリジン トリフルORO酢酸塩の合成

工程 4-1 と同手法により、工程 10-2 にて得られた化合物 2.20 g
を出発原料として、表題化合物 3.82 g (粗体 淡黄色油状) を得た。本
化合物は、精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 173 ($[M+H]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.97 - 2.36 (m, 3 H), 2.48 - 2.75
(m, 1 H), 3.37 - 3.66 (m, 2 H), 3.89 - 4.07 (m, 2 H), 4.14 - 4.50 (m,
3 H), 5.38 - 5.61 (m, 1 H)

- 10 工程 10-4 : 3- [(2S) - 2- (アゼチジン-1-イルカルボニル)
- 4-フルオロピロリジン-1-イル] - 5-クロロ-3- (2-メトキシフ
ェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン ((左旋性異性体、
及び右旋性異性体)) の合成

- 15 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシフェニ
ル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.37 g と工程 1
0-3 にて得られた化合物 (3.82 g、粗体) を出発原料として、表題化
合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 874 mg (異性体 A : 無色固
体)、1.45 g (異性体 B : 無色アモルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +16.8^\circ$ ($c=0.205$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 444 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 442 ($[M-H]^-$)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.67 - 2.30 (m, 4 H), 3.13 - 3.73
(m, 5 H), 3.48 (s, 3 H), 3.78 - 4.02 (m, 2 H), 5.02 - 5.27 (m, 1 H),
6.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.2, 1.1$
Hz, 1 H), 7.11 (dt, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.98
(dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H)

- 25 異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -13.7^\circ$ ($c=0.223$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 466 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 442 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.70 - 2.06 (m, 3 H), 2.16 - 2.38
(m, 1 H), 2.82 - 3.02 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 3.41 - 3.72 (m,
3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 4.08 - 4.23 (m, 1 H), 5.17

- 5.42 (m, 1 H), 6.81 - 6.87 (m, 2 H), 6.91 - 6.97 (m, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 7.83 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.40 (s, 1 H)

- 工程 10-5: 3-[(2S)-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル]-5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同手法により、工程 10-4 で得られた化合物 (異性体 B) 500 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 360 mg を出発原料として、表題化合物 642 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -32.0^\circ$ (c=0.220, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 720 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 696 ([M-H]⁻)

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.44 - 4.57 (m, 14 H), 3.88 (s, 3 H), 4.98 - 5.27 (m, 1 H), 6.76 - 6.88 (m, 2 H), 6.91 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.99 - 7.15 (m, 2 H), 7.22 - 7.35 (m, 2 H), 7.87 - 7.98 (m, 2 H), 8.22 - 8.39 (m, 1 H)

20 実施例 11

1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-4-フルオロ-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 25 工程 11-1: 1-ベンジル 2-メチル (2S)-4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート の合成

工程 6-2a と同手法により、1-ベンジル 2-メチル (2S, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート 5.33 g を出発原料として、表題化合物 1.50 g (無色オイル) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 304 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 2.00 - 2.26 (m, 1 H), 2.37 - 2.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.80 (m, 4 H), 3.83 - 4.09 (m, 1 H), 4.46 - 4.59 (m, 1 H), 5.00 - 5.52 (m, 3 H), 7.26 - 7.44 (m, 5 H)

5

工程 11-2 : 1- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -4-フルオロー-L-プロリンの合成

氷冷下、工程 11-1 にて得た化合物 1.45 g の MeOH (15 ml) 溶液に 2 mol/L NaOH 水溶液 (3.6 ml) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。MeOH を減圧下留去、EtOAc を加えた後、氷冷下 1 mol/L 塩酸にて PH=2 に調整した。PH を調整した液を分液し、水層を EtOAc にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去して淡黄色オイル 1.98 g を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : EtOAc) に付し、表題化合物 1.46 g (淡黄色油状) を得た。

15

MS (ESI pos.) m/z : 290 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 2.21 - 2.47 (m, 1 H), 2.55 - 2.79 (m, 1 H), 3.51 - 3.76 (m, 1 H), 3.91 - 4.15 (m, 1 H), 4.41 - 4.65 (m, 1 H), 5.08 - 5.36 (m, 3 H), 6.89 - 7.47 (m, 6 H)

20

工程 11-3 : ベンジル (2S)-2- [(エチルアミノ) カルボニル] -4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート の合成

工程 10-1 と同手法にて、工程 11-2 で得られた化合物 3.02 g、70% エチルアミン水溶液 1.16 g を出発原料として、表題化合物 1.92 g (無色固体) を得た。

25

MS (ESI pos.) m/z : 317 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 0.81 - 1.30 (m, 3 H), 2.12 - 2.76 (m, 2 H), 3.01 - 3.69 (m, 3 H), 3.92 - 4.52 (m, 2 H), 4.97 - 5.35 (m, 3 H), 5.62 - 6.80 (m, 1 H), 7.23 - 7.45 (m, 5 H)

工程 11-4 : N-エチル-4-フルオロ-L-プロリンアミドの合成

水素雰囲気下、工程 11-3 で得られた化合物 1.80 g、10%パラジウム-炭素 360 mg の MeOH (36 ml) 懸濁液を室温にて 3 時間攪拌した。攪拌後の溶液から不溶物を濾別し、減圧下濃縮し表題化合物 1.07 g を得た。本化合物は精製することなく次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 183 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.93 - 2.18 (m, 1 H), 2.26 - 2.87 (m, 3 H), 3.17 - 3.38 (m, 3 H), 3.98 (q, $J=8.6$ Hz, 1 H), 5.07 - 5.30 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H)

工程 11-5 : 1- [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N-エチル-4-フルオロ-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.02 g、工程 11-4 で得られた化合物 530 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 708 mg (異性体 A : 無色アモルファス)、501 mg (異性体 B : 無色アモルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -17.1^\circ$ ($c=0.200$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 432 ($[M+H]^+$), 454 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 430 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.86 - 2.06 (m, 1 H), 2.16 - 2.41 (m, 1 H), 2.72 - 2.95 (m, 3 H), 3.38 - 3.58 (m, 4 H), 4.07 (dd, $J=8.6$, 4.5 Hz, 1 H), 5.09 - 5.39 (m, 1 H), 6.71 - 6.85 (m, 2 H), 6.89 - 7.19 (m, 3 H), 7.21 - 7.32 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = +5.4^\circ$ ($c=0.224$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 454($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 430($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 0.89 - 0.98 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H),
1.71 - 1.96 (m, 1 H), 2.08 - 2.28 (m, 1 H), 2.80 - 2.94 (m, 2 H), 3.20
- 3.55 (m, 5 H), 3.74 - 3.91 (m, 1 H), 4.98 - 5.25 (m, 1 H), 6.53 (d,
5 $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1 H),
7.06 - 7.15 (m, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.47-7.55 (m, 1 H), 8.13
(dd, $J=7.8$, 1.7 Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

工程 11-6 : 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
10 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N-エチル
-4-フルオロ-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により工程 11-5 で得られた化合物 (異性体 B) 200
mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル ク
15 ロリド 150 mg を出発原料として、表題化合物 179 mg (無色アモル
ファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -190^\circ$ ($c=0.206$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 686($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 684($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.11 -
20 2.34 (m, 2 H), 2.66 - 2.95 (m, 3 H), 3.23 - 3.59 (m, 4 H), 3.88 - 4.05
(m, 4 H), 4.94 - 5.22 (m, 1 H), 6.00 - 6.12 (m, 1 H), 6.77 (d, $J=8.4$
Hz, 1 H), 6.85 - 7.09 (m, 4 H), 7.20 - 7.32 (m, 2 H), 7.72 - 7.80 (m,
1 H), 7.89 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.28 - 8.35 (m, 1 H)

25 実施例 12

tert-ブチル 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フル
オロ-L-プロリネート (左旋性異性体) の合成

工程12-1: 1-ベンジル 2-tert-ブチル (2S)-4-フル
オロピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート の合成

- 工程11-2で得られた化合物 1.40 g、(Boc)₂O 4.57 g
及びDMAP 192 mgのtert-ブチルアルコール (28 ml) 溶液を
5 室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をカラムクロ
マトグラフィー (シリカゲル60, 移動相: EtOAc/n-ヘキサン=1/
4; v/v) にて精製し、表題化合物 1.35 g (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 346 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.29 - 1.51 (m, 9 H), 1.96 - 2.23
10 (m, 1 H), 2.51 - 2.71 (m, 1 H), 3.55 - 3.76 (m, 1 H), 3.83 - 4.09 (m,
1 H), 4.41 (q, J=8.3 Hz, 1 H), 5.08 - 5.33 (m, 3 H), 7.24 - 7.40 (m, 5
H)

- 工程12-2: tert-ブチル 4-フルオロ-L-プロリネートの合成
15 工程11-4と同手法により、工程12-1で得られた化合物 1.25 g
を出発原料として、表題化合物 704 mg (無色油状) を得た。本化合物は
精製することなく次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 190 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.47 (s, 9 H), 1.86 - 2.18 (m, 2 H),
20 2.31 - 2.49 (m, 1 H), 3.10 - 3.29 (m, 2 H), 3.90 (t, J=7.9 Hz, 1 H),
5.10 - 5.34 (m, 1 H)

- 工程12-3: tert-ブチル 1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ
フェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]
25 -4-フルオロ-L-プロリネート (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程4-2と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェ
ニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.06 g、工程
12-2にて得られた化合物 685 mgを出発原料として、表題化合物の2

種のジアステレオ異性体をそれぞれ 678 mg (異性体A: 無色固体)、839 mg (異性体B: 無色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +75.7^\circ$ ($c=0.228$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 483 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 459 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9 H), 1.84 – 2.06 (m, 1 H), 2.33 – 2.49 (m, 1 H), 3.40 – 3.65 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.95 – 4.11 (m, 1 H), 5.02 – 5.26 (m, 1 H), 6.73 – 6.84 (m, 3 H), 7.08 – 7.15 (m, 2 H), 7.25 – 7.32 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.12 (dd, $J=7.7$, 1.8 Hz, 1 H)

10 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -169^\circ$ ($c=0.197$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 483 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 459 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9 H), 1.95 – 2.19 (m, 1 H), 2.42 – 2.65 (m, 1 H), 3.17 – 3.39 (m, 1 H), 3.49 – 3.70 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 4.10 – 4.23 (m, 1 H), 5.14 – 5.39 (m, 1 H), 6.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.01 – 7.09 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.2$, 2.2 Hz, 1 H), 7.23 – 7.39 (m, 2 H), 7.91 (dd, $J=7.7$, 1.8 Hz, 1 H)

工程12-4: tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-L-プロリネート (左旋性異性体) の合成

実施例2と同手法により、工程12-3で得られた化合物 (異性体A) 500 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 139 mg から、表題化合物 264 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -485^\circ$ ($c=0.224$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 715 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (s, 9 H), 1.66 – 1.91 (m, 1 H),
 2.05 – 2.23 (m, 1 H), 3.22 – 3.44 (m, 1 H), 3.48 (dd, J=9.6, 7.4 Hz, 1
 H), 3.57 (s, 3 H), 3.64 – 3.81 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.75 – 4.99 (m,
 1 H), 6.78 (dd, J=8.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.83 – 6.94 (m, 3 H), 7.04 – 7.12
 5 (m, 1 H), 7.21 – 7.32 (m, 2 H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.03 (dd,
 J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例 13

- (4S) – 1 – (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) – 1 – { [4
 10 –メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) – 4-フルオロ-N,
 N-ジメチル-D-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 工程 13-1 : tert-ブチル (2R, 4S) – 2- [(ジメチルアミ
 ノ) カルボニル] – 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート の合成
 15 工程 6-1a と同手法により、(4S) – 1 – (tert-ブトキシカルボ
 ニル) – 4-ヒドロキシ-D-プロリン 2.50 g を出発原料として、表題
 化合物 2.74 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 281 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.39 – 1.48 (m, 9 H), 1.95 (d,
 20 J=13.8 Hz, 1 H), 2.17 – 2.34 (m, 1 H), 2.88 – 3.29 (m, 6 H), 3.48 –
 3.56 (m, 1 H), 3.64 – 3.86 (m, 1 H), 4.32 (q, J=4.8 Hz, 1 H), 4.66 –
 4.83 (m, 1 H)

- 工程 13-2 : tert-ブチル (2R, 4S) – 2- [(ジメチルアミ
 25 ノ) カルボニル] – 4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート の合成

工程 6-2a と同手法により、工程 13-1 で得た化合物 2.64 g を出
 発原料として、表題化合物 2.17 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 283 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.39 - 1.50 (m, 9 H), 2.00 - 2.29 (m, 1 H), 2.36 - 2.55 (m, 1 H), 2.95 - 3.18 (m, 6 H), 3.58 - 3.98 (m, 2 H), 4.71 - 4.90 (m, 1 H), 5.12 - 5.36 (m, 1 H)

- 5 工程 13-3 : (4S)-4-フルオロ-N, N-ジメチル-D-プロリン
アミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-1 と同手法により、工程 13-2 にて得られた化合物 2.09 g を出発原料として、表題化合物 3.42 g (粗体 淡黄色油状) を得た。
本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 161 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.96 - 2.22 (m, 1 H), 2.67 - 2.88 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.38 - 3.66 (m, 2 H), 4.74 - 4.88 (m, 1 H), 5.36 - 5.61 (m, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H)

- 15 工程 13-4 : (4S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-フルオロ-N, N-ジメチル-D-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 20 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.36 g、工程 13-3 にて得られた化合物 3.30 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 874 mg (異性体 A : 無色固体)、1.80 g (異性体 B : 無色固体) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{20} = -12.8^\circ$ (c=0.227, CHCl₃)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 454 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 430 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.65 - 1.90 (m, 1 H), 2.16 - 2.34 (m, 1 H), 2.43 - 2.61 (m, 6 H), 3.22 - 3.34 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.77 - 3.96 (m, 2 H), 5.05 - 5.29 (m, 1 H), 6.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.07 - 7.15 (m,

1 H), 7.18 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 8.05 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{28} = +18.8^\circ$ (c=0.215, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z: 454 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 430 ([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1.79 - 2.00 (m, 1 H), 2.21 - 2.77 (m, 7 H), 2.86 - 3.08 (m, 1 H), 3.38 - 3.85 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 5.18 - 5.43 (m, 1 H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 10.32 (s, 1 H)

- 工程13-5: (4S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-D-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例2と同手法により、工程13-4で得られた化合物 (異性体A) 200 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 148 mg を出発原料として、表題化合物 274 mg (無色アモルフラス) を得た。

$[\alpha]_D^{21} = -7.5^\circ$ (c=0.208, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z: 708 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 684 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.22 - 3.06 (m, 7 H), 2.38 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.55 - 4.72 (m, 1 H), 6.72 - 6.99 (m, 4 H), 7.09 - 7.28 (m, 3 H), 7.81 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例14

(4S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 5 工程14-1: 1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4S) - 4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート の合成

工程6-2aと同手法により、1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート 30.0 gを出発原料として、表題化合物 34.6 g (無色油状) を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 270 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.35 & 1.41 (each-s, 9 H), 2.13 - 2.76 (m, 2 H), 3.19 - 3.74 (m, 5 H), 4.33 - 4.45 (m, 1 H), 5.13 - 5.39 (m, 1 H)

- 15 工程14-2: (4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-フルオロ-L-プロリンの合成

氷冷下、工程14-1にて得た化合物 30.2 gのMeOH (181 ml) 溶液を2 mol/L NaOH水溶液 (86 ml) に攪拌しながら60分間かけて滴下した後、室温にて16時間攪拌した。MeOHを減圧下留去し、

- 20 トルエンを加えて攪拌した後、水層を分離して氷冷下攪拌した。2 mol/L 塩酸を40分間かけて滴下した後、EtOAcにて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去して無色固体25.1 gを得た。IPE (91 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した後、結晶を濾取することにより、表題化合物 20.2 g

- 25 (無色固体) を得た。濾液を減圧下濃縮し、IPE (9 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した後、結晶を濾取することにより 表題化合物 540 mg (無色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 232 ([M-H]⁻)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.36 & 1.41 (each-s, 9 H) 2.13 - 2.63 (m, 2 H), 3.29 - 3.71 (m, 2 H), 4.28 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 5.13 - 5.39 (m, 1 H) 12.55 (brs, 1 H)

- 5 工程 14-3 : tert-ブチル (2 S, 4 S) -2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート の合成
工程 6-1 a と同手法により、工程 14-2 にて得られた化合物 19.9 g を出発原料として、表題化合物 20.5 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 283 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.31 & 1.39 (each-s, 9 H), 1.93 - 2.10 (m, 1 H), 2.40 - 2.71 (m, 1 H), 2.81 & 2.83 (each-s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.42 - 3.79 (m, 2 H), 4.59 - 4.71 (m, 1 H), 5.10 - 5.37 (m, 1 H)

- 15 工程 14-4 : (4 S) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 の合成

工程 4-1 と同手法により、工程 14-3 で得られた化合物 5.98 g を出発原料として、表題化合物 12.1 g (粗体 無色油状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 161 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 183 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.12 - 2.30 (m, 1 H), 2.68 - 3.02 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.27 - 3.53 (m, 1 H), 3.59 - 3.77 (m, 1 H), 4.67 - 4.81 (m, 1 H), 5.32 - 5.55 (m, 1 H), 8.83 (brs, 1 H), 10.19 (brs, 1 H)

25

工程 14-5 : (4 S) -1- [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド ((左旋性異性体、及び右旋性異性体)) の合成

- 窒素雰囲気下、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 6.44 gと工程14-4にて得られた化合物(23.0 mmol 粗体)のCHCl₃溶液に氷冷下Et₃N 12.7 gを加えた後、室温にて24時間攪拌した。反応液を攪拌しながら
- 5 5%K₂CO₃水溶液に注ぎ、CHCl₃にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、MgSO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去することにより残渣 12.2 g(褐色固体)を得た。得られた残渣をCHCl₃:MeOH=1:1(v/v)混合溶媒に懸濁させ、不溶物を濾取し、表題化合物(異性体B; 無色粉末、3.64 g)を得た。濾液を濃縮し、得ら
- 10 れた残渣をカラムクロマトグラフィー(1回目:シリカゲル60、移動相:EtOAc/n-ヘキサン=1/3~10/0; v/v、2回目:クロマトレックスNH、移動相:CHCl₃/MeOH=13/1; v/v)により精製し、表題化合物(異性体A; 無色粉末、340 mg)を得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ (c=0.224, MeOH)

- 15 MS (ESI pos.) m/z: 454([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 430([M-H]⁻)
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.03 - 2.24 (m, 1 H), 2.60 - 2.95 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 3.42 - 3.84 (m, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 5.01 - 5.28 (m, 1 H), 6.75 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.79 - 6.91 (m, 2 H), 7.07 - 7.20 (m, 2 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 8.00 (d, J=7.5 Hz, 1
- 20 H), 9.54 (brs, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -198^\circ$ (c=0.733, DMF)

- MS (ESI pos.) m/z: 454([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 430([M-H]⁻)
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1.67 - 1.84 (m, 1 H), 2.20 - 3.55 (m, 3H), 2.56 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 4.49 - 4.58 (m,
- 25 1 H), 5.12 - 5.40 (m, 1 H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.97 - 7.05 (m, 1 H), 7.18 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 10.44 (brs, 1 H)

- 工程 1 4-6 : (4 S) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 1 4-5 で得られた化合物 (異性体 B) 300 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 222 mg を出発原料として、表題化合物 420 mg (無色アモルファス) を得た。

- 10 $[\alpha]_D^{25} = -80.9^\circ$ ($c = 0.224$, CHCl_3)
 MS (ESI pos.) m/z : 685 ($[M+Na]^+$)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.65 - 2.29 (m, 2 H), 2.43 - 2.98 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.22 - 3.44 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.42 - 4.88 (m, 2 H), 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H),
 15 6.87 - 6.92 (m, 1 H), 6.93 - 7.04 (m, 2 H), 7.14 (brs, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.80 - 7.98 (m, 1 H), 7.87 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

実施例 15

- 20 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) - 4, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 25 工程 1 5-1 : 1-tert-ブチル 2-メチル (2 S) - 4-オキソピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート の合成

1-tert-ブチル 2-メチル (2 S, 4 R) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート 150 g、クロロクロム酸ピリジニウム 264 g、セライト 75 g を室温下 CHCl_3 (2 L) 中に攪拌した。途中クロロクロム酸ピリジニウム 100 g を追加し、合計 7 日間攪拌した。反

応液をセライト濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮することにより 197 g の黒色オイルを得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：EtOAc/n-ヘキサン=2/1；v/v）にて精製し、表題化合物 119 g（黄色油状）を得た。

- 5 MS (ESI neg.) m/z : 242([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.30 - 1.50 (m, 9 H), 2.59 (dd, J=18.9, 2.6 Hz, 1 H), 2.84 - 3.05 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.86 - 4.03 (m, 2 H), 4.67 - 4.92 (m, 1 H)

- 10 工程15-2: 1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-4, 4-ジフルオロピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート の合成

工程15-1にて得られた化合物 18.0 g の CHCl₃ (150 ml) 溶液に、氷冷下 [ビス (2-メトキシエチル) アミノ] 硫黄トリフルオリド 36.0 g を5分間かけて滴下した後、室温にて19時間攪拌した。反応液を飽和 K₂CO₃ 水溶液に氷冷下10分間かけて滴下した。分液後水層を抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、MgSO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60、移動相：EtOAc/n-ヘキサン=1/4；v/v）にて精製し、表題化合物 15.4 g（黄色油状）を得た。

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 288([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.43 & 1.46 (each-s, 9 H), 2.36 - 2.56 (m, 1 H), 2.58 - 2.82 (m, 1 H), 3.69 - 3.92 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H) 4.40 - 4.61 (m, 1 H)

- 25 工程15-3: 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 4-ジフルオロ-L-プロリンの合成

工程14-2と同手法により、工程15-2にて得られた化合物 15.2 g を出発原料として、表題化合物 12.6 g（無色結晶）を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 250([M-H]⁻)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.36 & 1.41 (each-s, 9 H), 2.31 - 2.53 (m, 1 H), 2.69 - 3.02 (m, 1 H), 3.59 - 3.86 (m, 2 H) 4.30 - 4.43 (m, 1 H), 12.98 (brs, 1 H)

- 5 工程15-4: *tert*-ブチル (2S) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 4, 4-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシレート の合成

工程6-1aと同手法により、工程15-3にて得られた化合物 4.00 gを出発原料として、表題化合物 4.02 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 301 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.41 & 1.46 (each-s, 9 H), 2.28 - 2.48 (m, 1 H), 2.55 - 2.73 (m, 1 H), 2.99 & 3.00 (each-s, 3 H), 3.06 & 3.10 (each-s, 3 H), 3.75 - 4.02 (m, 2 H), 4.68 - 4.91 (m, 1 H)

- 15 工程15-5: 4, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 の合成

工程4-1と同手法により、工程15-4にて得られた化合物 3.85 gを出発原料として、表題化合物 8.02 g (粗体 淡黄色油状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 179 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.43 - 2.62 (m, 1 H), 2.89 - 3.18 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.65 - 3.88 (m, 2 H), 4.97 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H)

- 25 工程15-6: 1 - [5 - (クロロ-3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程4-2と同手法により、3, 5-ジクロロ-3 - (2-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 3.88 gと工程1

5-5にて得られた化合物(粗体)を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 2.23g (異性体A:無色粉末)、2.70g (異性体B:無色粉末)得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{29} = +11.6^\circ$ ($c = 0.425$, CHCl_3)

5 MS (ESI pos.) m/z : 472 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 448 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.96 - 2.16 (m, 1 H), 2.47 - 2.58 (m, 6 H), 2.59 - 2.78 (m, 1 H), 3.24 - 3.53 (m, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.72 - 3.99 (m, 2 H), 6.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J=8.2$, 0.9 Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.20 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 8.05 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{28} = -15.9^\circ$ ($c = 0.296$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 472 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 448 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.94 - 2.13 (m, 1 H), 2.36 - 2.53 (m, 6 H), 2.68 - 2.93 (m, 1 H), 3.07 - 3.20 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.84 - 4.03 (m, 1 H), 4.56 - 4.63 (m, 1 H), 6.77 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.2$, 1.1 Hz, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.20 (dd, $J=8.4$, 2.2 Hz, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.77 (dd, $J=7.9$, 1.8 Hz, 1 H), 10.39 (s, 1 H)

20

工程15-7: 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4,4-ジフルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

25 実施例2と同手法により、工程15-6で得られた化合物(異性体B)300mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド213mgを出発原料として、表題化合物433mg(無色アモルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{21} = -8.46^\circ$ ($c = 0.213$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 726 ($[M+Na]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 2.01 – 5.03 (m, 8 H), 2.44 (s, 3 H),
2.72 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.77 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.85 – 7.12 (m,
4 H), 7.22 – 7.34 (m, 2 H), 7.84 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 7.91 (d,
5 $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.24 – 8.44 (m, 1 H)

実施例 16

- メチル (4 S) – 1 – (5 – クロロ – 3 – (2 – メトキシフェニル) – 1
– { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホンル}
10 – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル) – 4 – フル
オロ – L – プロリネート (ジアステレオ異性体混合物) の合成

工程 16 – 1 : メチル (4 S) – 4 – フルオロ – L – プロリネート トリフ
ルオロ酢酸塩の合成

- 工程 4 – 1 と同手法により、工程 14 – 1 で得られた化合物 1. 5 g を出
15 発原料として、表題化合物 2. 56 g (粗体 黄色油状) を得た。本化合物
は精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 270 ($[M+Na]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 2.23 – 2.76 (m, 2 H), 3.20 – 3.87
(m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.69 (dd, $J=10.1, 3.9$ Hz, 1 H), 5.32 – 5.64
20 (m, 1 H).

- 工程 16 – 2 : メチル (4 S) – 1 – [5 – クロロ – 3 – (2 – メトキシ
フェニル) – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル]
– 4 – フルオロ – L – プロリネート (ジアステレオ異性体混合物) の合成
25 工程 4 – 2 と同手法により、3, 5 – ジクロロ – 3 – (2 – メトキシフェニ
ル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – インドール – 2 – オン 1. 70 g、工程 1
6 – 1 にて得られた化合物 1. 03 g を出発原料として、表題化合物のジア
ステレオ異性体混合物 1. 98 g (淡緑色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 441 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 417 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.14 – 5.34 (m, 12 H), 6.71 – 8.31 (m, 8 H)

- 工程 16-3 : メチル (4S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-L-プロリネート (ジアステレオ異性体混合物) の合成

- 実施例 2 と同手法により、工程 16-2 で得られたジアステレオ異性体混合物 400 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 305 mg を出発原料として、表題化合物 516 mg (黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 695 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.71 – 2.20 (m, 2 H), 2.47 – 5.05 (m, 13 H), 6.75 – 7.32 (m, 7 H), 7.84 – 8.35 (m, 3 H)

実施例 17

- (3S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -3-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 17-1 : tert-ブチル (2S, 3S) -2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート の合成

- 工程 6-1a と同手法により、(3S) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-ヒドロキシ-L-プロリン 5.85 g を出発原料として、表題化合物 4.05 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 281 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.40 & 1.46 (each-s, 9 H), 1.80 – 1.94 (m, 1 H), 2.16 – 2.37 (m, 1 H), 2.38 (dd, $J=28.9, 5.1$ Hz, 1 H),

2.96 & 2.98 (each-s, 3 H), 3.15 & 3.19 (each-s, 3 H), 3.51 - 3.76 (m, 2 H), 4.26 - 4.38 (m, 1 H), 4.48 - 4.68 (m, 1 H)

5 工程17-2: (3S)-3-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程4-1と同手法により、工程17-1で得られた化合物 3.90 gを出発原料として、表題化合物 9.23 g (粗体 淡黄色オイル状)を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 159 ([M+H]⁺)

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.74 - 1.95 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.22 - 3.64 (m, 2 H), 4.35 - 4.47 (m, 2 H), 8.42 - 8.59 (m, 1 H), 9.60 - 9.78 (m, 1 H)

15 工程17-3: (3S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-3-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程4-2と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 4.23 g、工程17-2にて得られた化合物 (粗体 15.1 mmol) を出発原料として、表
20 題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 2.75 g (異性体A)、2.28 g (異性体B) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{21} = -36.1^\circ$ (c=0.217, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 452 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 428 ([M-H]⁻)

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.57 - 1.68 (m, 1 H), 1.93 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 2.48 - 2.67 (m, 6 H), 2.70 - 3.20 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H) 5.10 (brs, 1 H), 6.69 - 6.79 (m, 2 H), 6.92 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.15 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.87 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -98.8^\circ$ ($c=0.214$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 452 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 428 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.54 - 1.65 (m, 1 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 3.25 - 3.52 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.86 - 3.95 (m, 1 H), 5.06 - 5.25 (brs, 1 H), 6.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 8.11 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

10

工程17-4: (3S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の

15 合成

実施例2と同手法により、工程17-3で得られた化合物 (異性体A) 800 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンルクロリド 592 mgを出発原料として、表題化合物 997 mg (淡黄色アモルファス)を得た。

20 $[\alpha]_D^{25} = -89.3^\circ$ ($c=0.210$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 706 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.32 - 3.98 (m, 6 H), 2.40 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.55 (s, 1 H), 6.75 - 7.00 (m, 4 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.77 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

25

実施例18

1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンル]-2-オキソ-2,

3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-3-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

工程6-2aと同手法により、工程17-4で得た化合物600mgを出発原料として、表題化合物283mg(淡黄色固体)を得た。

- 5 $[\alpha]_D^{21} = -9.28^\circ$ ($c=0.206$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 708 ($[M+Na]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59 - 1.89 (m, 1 H), 2.12 - 2.58 (m, 5 H), 2.69 - 2.98 (m, 1 H), 2.74 (s, 3 H), 3.57 - 3.74 (m, 3 H), 3.85 - 3.93 (m, 3 H), 4.57 - 5.03 (m, 2 H), 6.73 - 7.13 (m, 5 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.75 (dd, $J=7.8$, 1.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

実施例19

- 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-3,4-ジヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(ジアステレオ異性体混合物)の合成

工程19-1: 1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4S)-4-ヒヨードピロリジン-1,2-ジカルボキシレート

- 20 窒素気流下、1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート 19.3g、トリフェニルホスフィン 24.8gのTHF(275ml)溶液に、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシレート/40%トルエン溶液(41.1ml)を15分間かけて滴下した。同温にて30分間攪拌後、ヨードメタン(5.88ml)を3分間かけて滴下し、その後、室温まで昇温後36時間攪拌した。反応液にEtOAc、5% K_2CO_3 水溶液を加え15分間攪拌した。分液し、得られた水層をEtOAcにて抽出した。合せた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、減圧下濃縮した。濃縮液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、移動

相: EtOAc/n-ヘキサン=3/7; v/v) にて精製し、表題化合物
27.8 g (橙色オイル状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 378 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.32 - 1.57 (m, 9 H), 2.21 - 4.53

5 (m, 9 H)

工程19-2: 1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-2, 3-ジ
ヒドロ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート、1-tert-ブチル
2-メチル (2S)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1, 2-ジ
カルボキシレートの合成

工程19-1で得られた化合物 27.3 gのトルエン (500 ml) 溶液
に1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセ-7-エン (DBU) (1
2.7 ml) を加え、外温85℃にて10時間攪拌した。放冷後析出物を濾別
し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリ
カゲル60、移動相: EtOAc/n-ヘキサン=1/10~1/5; v/
v) にて分離、精製し、1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-2,
3-ジヒドロ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート 4.15 g
(無色オイル状)、1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-2, 5-
ジヒドロ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート 12.5 g (無色
20 オイル状) を得た。

1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピ
ロール-1, 2-ジカルボキシレート

MS (ESI pos.) m/z : 250 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.44 & 1.49 (each-s, 9 H), 2.56 -
25 2.76 (m, 1 H), 2.96 - 3.17 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.50 - 4.72 (m, 1
H), 4.86 - 5.03 (m, 1 H), 6.44 - 6.69 (m, 1 H)

1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピ
ロール-1, 2-ジカルボキシレート

MS (ESI pos.) m/z : 250 ([M+Na]⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.43 & 1.48 (eachs, 9 H), 3.74 & 3.75 (each-s, 3 H), 4.07 - 4.36 (m, 2 H), 4.93 - 5.08 (m, 1 H), 5.67 - 5.79 (m, 1 H), 5.91 - 6.03 (m, 1 H)

- 5 工程19-3: 1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 3R, 4S) -3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート、1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 3S, 4R) -3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (混合物) の合成

- 工程19-2で得られた1-tert-ブチル 2-メチル (2S) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート 10.0 g、N-メチルモルホリン 20.6 g、四酸化オスミニウム (4%水溶液 5 ml) の1, 4-ジオキサン (300 ml) -水 (70 ml) 混合溶液を室温下 35時間攪拌した。反応液にEtOAc、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。分液し、得られた水層をEtOAcにて抽出した。合せた有機層を1 mol/L 塩酸、飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和食塩水にて洗浄後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=10/1/0.1$; v/v/v) にて精製し、表題化合物 10.4 g (無色オイル状) を得た。

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 228 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 250 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.36 - 1.49 (m, 9 H), 2.70 - 2.92 (m, 1 H), 3.06 - 3.24 (m, 1 H), 3.40 - 3.85 (m, 5 H), 4.12 - 4.51 (m, 3 H)

- 25 工程19-4: 1-(tert-ブトキシカルボニル) -3, 4-ジヒドロキシ-L-プロリンの合成

工程11-2と同手法により、工程19-3で得られた混合物 5.00 g を出発原料として、表題化合物 4.32 g (無色結晶) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 270 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.33 & 1.39 (each-s, 9 H), 3.11 - 3.52 (m, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 2 H), 5.04 (s, 1 H), 5.39 (s, 1 H)

工程 19-5 : tert-ブチル (2S)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートの合成

工程 6-1a と同手法により、工程 19-4 で得られた化合物 2.00 g を出発原料として、表題化合物 1.72 g (無色結晶) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 297 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.39 & 1.44 (each-s, 9 H), 2.99 & 3.01 (each-s, 3 H), 3.16 & 3.22 (each-s, 3 H), 3.41 - 3.60 (m, 1 H), 3.70 - 3.81 (m, 1 H), 4.16 - 4.25 (m, 1 H), 4.32 - 4.47 (m, 1 H), 4.60 (dd, $J=28.4$, 4.1 Hz, 1 H)

工程 19-6 : 3, 4-ジヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-1 と同手法により、工程 19-5 で得られた化合物 1.65 g を原料として表題化合物 2.56 g (粗体 黄色油状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 175 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.94 (s, 3 H), 2.97 - 3.21 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.29 - 3.47 (m, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 2 H), 4.27 - 4.47 (m, 1 H), 8.48 (brs, 1 H), 9.77 (brs, 1 H)

工程 19-7 : 1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-3, 4-ジヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.69 g、工程 1

9-6にて得られた化合物(粗体 6.01 mmol)を出発原料として、表題化合物(ジアステレオ異性体) 1.63 g (無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 468 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.25 - 5.10 (m, 14 H), 3.47 &

5 3.47 (each-s, 3 H), 6.39 - 8.16 (m, 7 H), 10.27 - 10.56 (m, 1 H)

工程19-8: 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -3, 4-ジ
10 ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混
合物) の合成

実施例2と同手法により、工程19-7で得られた化合物 300 mg、4-
メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル・クロリド
215 mgを出発原料として、表題化合物 248 mg (無色アモルファス)
15 を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 722 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.50 - 4.68 (m, 10 H) 2.35 & 2.47

(each-s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.89 & 3.92 (each-s, 3 H) 6.74 - 8.36 (m,
10 H)

20

実施例20

(4R) - 4-フルオロ-1- [3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-5- (トリフルオロメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-イン
25 ドール-3-イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性
体) の合成

工程20-1: (4R) - 4-フルオロ-1- [3- (2-メトキシフェニル)
-2-オキソ-5- (トリフルオロメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-
インドール-3-イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性

異性体、及び右旋性異性体) (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.24 g (4R)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (6.57 mmol) を出発原料として、2 種のジアステロマーをそれぞれ 761 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、633 mg (異性体 B: 無色アモルファス) 得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +12.3^\circ$ ($c = 0.291$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 482 ($[M+H]^+$), 504 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 480 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.65 - 1.93 (m, 1 H), 2.17 - 2.38 (m, 1 H), 2.42 - 2.58 (m, 5 H), 3.24 - 3.50 (m, 5 H), 3.74 - 3.95 (m, 2 H), 5.04 - 5.32 (m, 1 H), 6.44 (d, $J = 1.71$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.98 (m, 2 H), 7.06 - 7.18 (m, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 8.04 (dd, $J = 7.62$, 1.71 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.85 - 2.35 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.49 - 3.73 (m, 4 H), 4.03 - 4.21 (m, 2 H), 5.05 - 5.32 (m, 1 H), 6.75 (d, $J = 2.18$ Hz, 1 H), 6.80 - 6.87 (m, 2 H), 6.97 - 7.05 (m, 1 H), 7.08 - 7.17 (m, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 8.23 (dd, $J = 7.77$, 1.71 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H)

異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = -17.2^\circ$ ($c = 0.287$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 504 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 480 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.82 - 2.02 (m, 1 H), 2.26 - 2.56 (m, 7 H), 2.84 - 3.09 (m, 1 H), 3.41 - 3.73 (m, 4 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 5.31 (d, 1 H), 6.75 - 6.86 (m, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 1 H), 7.88 (dd, $J = 7.69$, 1.32 Hz, 1 H), 10.39 (s, 1 H)

工程 20-2: (4R)-4-フルオロ-1-[3-(2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル]ピロリジン

ル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-オキソ-5-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

- 5 実施例2と同手法により、工程20-1で得られた化合物(異性体B)200mg、及び4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロライド133mgを出発原料として、表題化合物158mg(無色アモルファス)を得た。

$$[\alpha]_D^{27} = -165^\circ \quad (c=0.218, \text{CHCl}_3)$$

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 736([M+H]⁺), 758([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 734([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.82 - 2.13 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 3.20 - 3.76 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 4.24 - 4.93 (m, 2 H), 5.00 - 5.31 (m, 1 H), 6.73 - 6.79 (m, 1 H), 6.82 - 7.06 (m, 4 H), 7.10 - 7.19 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 1 H), 7.83 - 7.93 (m, 1 H), 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.29 - 8.42 (m, 1 H)

実施例21

- (4R)-1-(4,5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1- { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体、及び右旋性異性体)(左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

- 工程21-1: 4,5-ジクロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

窒素雰囲気下、マグネシウム 0.36gのTHF(10ml)懸濁液に、2-ブロモ-1-メトキシ-4-メチルベンゼン 3.02gのTHF(10ml)溶液を滴下した。その後、30分間加熱還流下攪拌した後、室温にて静

置した。

- 窒素雰囲気下、 NaH 0.31 g の THF (40 ml) 懸濁液に、氷浴下、US4146718 号明細書に記載の化合物：4, 5-ジクロロイサチン 1.50 g を加え、1時間攪拌した。その後、先に調製したプロモ (2-メトキシ-5-メチルフェニル) マグネシウムの THF 溶液 (20 ml) を 20 分間かけて滴下した。同温にて 4 時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌した。分液し、水層を EtOAc にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を IPE にて攪拌洗浄し、固体を濾取し、表
- 10 題化合物 1.23 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 360 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 336 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 2.31 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 6.64 - 6.87 (m, 3 H), 7.00-7.13 (m, 1 H), 7.42 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 10.61 (s, 1 H)

15

工程：21-2 : (4R) -1-[4, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

- 20 工程 21-1 で得られた 4, 5-ジクロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 0.60 g と Py 0.30 g の CHCl_3 (5 ml) 溶液に、氷浴下、塩チオニル (0.18 ml) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。(4R) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 0.43 g の CHCl_3 (5 ml) 溶液を加え、 Et_3N (20 ml) を氷浴下、滴下した。室温にて 8 時間攪拌した。反応液に 5% K_2CO_3 水溶液を加え、分液し、水層を CHCl_3 抽出した。合せた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、 MgSO_4 にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : EtOAc) にて精製し、表
- 25

題化合物（２種のジアステレオ異性体混合物） 640 mg（ペーリュアモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 480([M+H]⁺), 502([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 478([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.69 - 4.69 (m, 17 H), 5.04 - 5.50 (m, 1 H), 6.71 - 6.84 (m, 2 H), 7.01 - 7.13 (m, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 1 H), 7.63 - 7.83 (m, 1 H), 10.47 - 10.78 (m, 1 H)

- 工程 21-3 : (4R)-1-(4,5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-
10 5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

- 実施例2と同手法により、実施例21-2で得られた化合物 300 mgを
15 出発原料として、表題化合物である2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 175 mg (異性体A:無色アモルファス)、151 mg (異性体B:無色アモルファス) 得た。

異性体A : $[\alpha]_D^{27} = -198^\circ$ (c=0.197, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 734([M+H]⁺), 756([M+Na]⁺)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.81 - 2.06 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.48 - 3.65 (m, 12 H), 3.88 (s, 3 H), 4.38 - 4.84 (m, 1 H), 5.07 - 5.35 (m, 1 H), 6.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 7.02 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.77 - 8.02 (m, 2 H), 8.37 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

- 25 異性体B : $[\alpha]_D^{25} = +163^\circ$ (c=0.218, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 734([M+H]⁺), 756([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 732([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.75 - 2.81 (m, 11 H), 3.38 - 3.93 (m, 8 H), 4.13 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 6.64 (d,

J=8.2 Hz, 1 H), 6.83 – 7.13 (m, 3 H), 7.47 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例 2 2

- 5 (4R) – 1 – (3 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 – イル) – 5 – クロロ – 1 – { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル) – 4 – フルオロ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 10 工程 2 2 – 1 : (4R) – 1 – [3 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 – イル) – 5 – クロロ – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル] – 4 – フルオロ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミドの合成

工程 2 1 – 2 と同手法により、W001/064668 号パンフレットの Preparation 1.7 に記載の化合物 : 3 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 –

- 15 イル) – 5 – クロロ – 3 – ヒドロキシ – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – インドール – 2 – オン 1.06 g と (4R) – 4 – フルオロ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (3.53 mmol) から、表題化合物 (2 種のジアステレオマー混合物) 418 mg (黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 446 ([M+H]⁺), 468 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

- 20 444 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.65 – 4.87 (m, 11 H), 4.95 – 5.57 (m, 1 H), 5.76 – 5.92 (m, 2 H), 6.69 – 7.47 (m, 6 H), 10.50 – 10.84 (m, 1 H)

- 25 工程 2 2 – 2 : (4R) – 1 – (3 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 – イル) – 5 – クロロ – 1 – { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル) – 4 – フルオロ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 22-1 で得られた化合物 500 mg を出発原料として、表題化合物である 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 231 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、228 mg (異性体 B: 無色アモルファス) 得た。

- 5 異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = -20.9^\circ$ ($c = 0.185$, CHCl_3)
 MS (ESI pos.) m/z : 700 ($[M+H]^+$), 722 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 698 ($[M-H]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.92 - 2.46 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.03 (dd, $J=20.8, 11.9$ Hz, 1 H), 3.60 - 3.80 (m, 1 H),
 10 3.90 (s, 3 H), 4.64 (dd, $J=8.6, 5.1$ Hz, 1 H), 5.08 - 5.55 (m, 3 H), 6.66 - 6.98 (m, 4 H), 7.24 - 7.33 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)
 異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = +13.4^\circ$ ($c = 0.220$, CHCl_3)
 MS (ESI pos.) m/z : 700 ($[M+H]^+$), 722 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :
 15 698 ($[M-H]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.78 - 2.38 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.36 - 3.58 (m, 1 H), 3.73 - 4.05 (m, 5 H), 4.97 - 5.23 (m, 1 H), 5.32 - 5.52 (m, 2 H), 6.68 - 6.76 (m, 1 H), 6.82 - 6.99 (m, 3 H), 7.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 7.61 (d, $J=8.1$ Hz,
 20 1 H), 7.94 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.36 (dd, $J=9.0, 0.62$ Hz, 1 H)

実施例 23

- (4R) - 4-フルオロ-1- (3- (2-メトキシフェニル) - 1-
 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } -
 25 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性
 体) の合成

工程 23-1: (4R) - 4-フルオロ-1- [3- (2-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-

イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ混合物) の合成

工程 2 1 - 2 と同手法により、W001/055130 号パンフレットの preparation 1.3 記載の化合物: 3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1. 78 g と (4R)-4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオ酢酸塩 (6. 60 mmol) から、表題化合物 (2種のジアステレオ異性体混合物) 1. 30 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 412([M+H]⁺), 434([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 410([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.52 - 4.76 (m, 17 H), 5.01 - 5.48 (m, 1 H), 6.32 - 7.33 (m, 5 H), 7.19 - 7.30 (m, 1 H), 7.82 - 8.12 (m, 1 H), 9.99 - 10.28 (m, 1 H)

15 工程 2 3 - 2 : (4R)-4-フルオロ-1-(3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

20 実施例 2 と同手法により、工程 2 3 - 1 で得られた化合物 500 mg を出発原料として、表題化合物である 2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 208 mg (異性体 A : 無色アモルファス)、229 mg (異性体 B : 無色アモルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -18.2^\circ$ (c = 0. 196, CHCl₃)

25 MS (ESI pos.) m/z : 666([M+H]⁺), 688([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.85 - 2.09 (m, 2 H), 2.14 - 4.07 (m, 17 H), 4.58 - 5.36 (m, 2 H), 6.71 - 7.12 (m, 6 H), 7.18 - 7.29 (m, 1 H), 7.75 - 8.01 (m, 2 H), 8.20 - 8.46 (m, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = +78.0^\circ$ (c = 0. 181, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 666 ($[M+H]^+$), 688 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.65 – 2.23 (m, 5 H), 2.37 (s, 3 H),
2.70 (s, 3 H), 3.28 – 4.04 (m, 9 H), 4.83 – 5.11 (m, 1 H), 6.65 – 6.81
(m, 2 H), 6.83 – 6.98 (m, 2 H), 7.04 – 7.16 (m, 2 H), 7.19 – 7.33 (m,
5 1 H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=9.0$
Hz, 1 H)

実施例 2 4

(4 R) – 1 – (5 – クロロ – 3 – (5 – クロロ – 2 – メトキシフェニル) –
10 1 – { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} – 4 – メチル – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 –
イル) – 4 – フルオロ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド (左旋性異性
体) の合成

工程 2 4 – 1 : 5 – クロロ – 3 – (5 – クロロ – 2 – メトキシフェニル) – 3
15 – ヒドロキシ – 4 – メチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – インドール – 2 – オン
の合成

工程 2 1 – 1 と同手法により、2 – ブロモ – 4 – クロロ – 1 – メトキシベンゼ
ン 4.75 g、W003106435 号パンフレットの実施例 136 記載の化合物 : 5
– クロロ – 4 – メチルイサチン 1.96 g を出発原料として、表題化合物
20 2.43 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 336 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 1.87 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H),
6.70 (dd, $J=8.2, 0.4$ Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H),
7.25 (dd, $J=8.2, 0.4$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1 H), 7.83 (d,
25 $J=2.8$ Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H)

工程 2 4 – 2 : (4 R) – 1 – [5 – クロロ – 3 – (5 – クロロ – 2 – メト
キシフェニル) – 4 – メチル – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インド
ール – 3 – イル] – 4 – フルオロ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド

(左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

- 工程 2 1 - 2 と同手法により、工程 2 4 - 1 で得られた化合物 1. 19 g と (4 R) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (3. 53 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 880 mg (異性体 A : 橙色固体)、465 mg (異性体 B : 橙色固体) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +20.5^\circ$ ($c = 0.284$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 480 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 502 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 478 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 1.63 - 1.92 (m, 4 H), 2.18 - 2.43 (m, 4 H), 2.46 - 2.57 (m, 3 H), 3.27 - 3.57 (m, 4 H), 3.88 - 4.09 (m, 2 H), 5.06 - 5.33 (m, 1 H), 6.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H)

- 15 異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -15.6^\circ$ ($c = 0.175$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 480 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 502 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 478 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 1.71 - 2.09 (m, 4 H), 2.22 - 4.46 (m, 13 H), 5.18 - 5.53 (m, 1 H), 6.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.39 (m, 2 H), 7.91 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H)

工程 2 4 - 3 :

- (4 R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 25 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 4 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 2 4 - 2 で得られた化合物 (異性体 B) 10

0 mg、4-メトキシ-2-（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホニルクロリド 70 mg を出発原料として表題化合物 75 mg（無色アモルファス）を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -20.3^\circ$ ($c = 0.214$, CHCl_3)

5 MS (ESI pos.) m/z : 734 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.80 - 3.72 (m, 17 H), 3.90 (s, 3 H), 5.06 - 5.36 (m, 1 H), 6.63 - 6.76 (m, 1 H), 6.82 - 6.98 (m, 2 H), 7.15 - 7.40 (m, 2 H), 7.78 - 7.98 (m, 2 H), 8.25 - 8.43 (m, 1 H)

10 実施例 25

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性

15 体) の合成

工程 25-1 : 5-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

20 工程 21-1 と同手法により、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3.00 g、5-クロロイサチン 1.10 g を出発原料として、表題化合物 1.32 g（白色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 302 ($[M+H]^+$), 324 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

300 ($[M-H]^-$)

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.96 - 3.13 (m, 2 H) 4.16 - 4.45 (m, 2 H) 6.77 - 6.99 (m, 3 H) 7.08 - 7.27 (m, 2 H) 7.47 - 7.64 (m, 1 H) 10.49 (s, 1 H)

工程 25-2 : (4R)-1-[5-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インド

ール-3-イル]-4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程21-2と同手法により、工程25-1にて得られた化合物 500mgと工程7-2-1にて得られた化合物 319mgから、表題化合物の4459mg（無色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 442([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.76 - 2.02 (m, 1 H) 2.25 - 2.57 (m, 1 H) 2.78 - 3.13 (m, 3 H) 3.24 - 3.38 (m, 6 H) 3.50 - 3.72 (m, 1 H) 4.18 - 4.45 (m, 2 H) 4.59 - 4.78 (m, 1 H) 5.14 - 5.46 (m, 1 H) 6.70 - 6.92 (m, 2 H) 7.00 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.09 - 7.26 (m, 2 H) 7.57 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 10.45 (s, 1 H)

工程25-3 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体）の合成

実施例2と同手法により、工程25-2にて得られた化合物 191mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 150mgを出発原料として、表題化合物 212mg（無色アモルファス）を得た。

異性体B : [α]_D²² = -16.6° (c=0.213; CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 698([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 696([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.89 - 2.18 (m, 1 H) 2.20 - 2.54 (m, 4 H) 2.73 (s, 3 H) 2.84 - 3.17 (m, 3 H) 3.53 - 3.96 (m, 5 H) 3.96 - 4.18 (m, 1 H) 4.55 - 4.69 (m, 1 H) 5.10 - 5.38 (m, 1 H) 6.79 - 6.98 (m, 3 H) 6.99 - 7.14 (m, 2 H) 7.25 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=7.2 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例 26

(4R)-1-(3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5,6-ジメトキシ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホ
5 ニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 26-1: 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン の合成

10 工程 21-1 と同手法により、5,6-ジメトキシイサチン 1.38 g、2,4-ジメトキシプロモベンゼン 3.61 g を出発原料として、表題化合物 1.37 g (茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 368 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.43 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H),
15 3.75 (s, 6 H), 6.16 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.44 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.59 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 9.98 (s, 1 H)

工程 26-2: (4R)-1-[3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5,6-ジメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

窒素気流下、-78℃にて、工程 26-1 で得られた化合物 700 mg 及び Py 240 mg の CHCl₃ (14 ml) 溶液に、塩化チオニル 362
25 mg を加え、同温にて 30 分間攪拌した。その後、工程 7-2-1 にて得られた化合物 485 mg、Et₃N 2.05 g の CHCl₃ (5 ml) 溶液を 2 分間かけて滴下した後、室温まで昇温し、室温下 15 時間攪拌した。反応液に EtOAc、5% K₂CO₃ 水溶液を加え 5 分間攪拌した。分液し、水層を EtOAc にて抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥

した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60N、移動相：EtOAc／アセトン＝1／1；v／v）にて精製し、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 697mg（茶色アモルファス）を得た。

- 5 MS (ESI pos.) m/z : 510 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.82 - 5.47 (m, 24 H), 6.35 - 6.67 (m, 4 H), 7.44 - 8.15 (m, 2 H)

- 10 工程26-3 : (4R)-1-(3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5,6-ジメトキシ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体、及び右旋性異性体）の合成

- 15 実施例2と同手法により、工程26-2にて得られた化合物（ジアステレオ異性体混合物）200mg、及び4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 131mgを出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 120mg（異性体A：赤茶色アモルファス）、160mg（異性体B：赤茶色アモルファス）を得た。

異性体A : [α]_D²⁵ = -11.8° (c=0.148, CHCl₃)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 764 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.68 - 4.09 (m, 25 H), 4.72 - 5.41 (m, 2 H), 6.27 - 8.45 (m, 8 H)

異性体B : [α]_D²⁵ = +8.9° (c=0.110, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 764 ([M+Na]⁺)

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.66 - 1.91 (m, 1 H), 1.99 - 2.20 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.25 - 4.03 (m, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.85 - 5.07 (m, 1 H), 6.32 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.59 (dd,

J=8.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.84 – 6.91 (m, 1 H), 6.94 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例 27

- 5 (4R) – 4 – フルオロ – 1 – [3 – (2 – フルオロフェニル) – 1 – { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2 – オキシ – 5 – (トリフルオロメチル) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インドール – 3 – イル] – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 10 工程 27 – 1 : 3 – (2 – フルオロフェニル) – 3 – ヒドロキシ – 5 – (トリフルオロメチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – インドール – 2 – オンの合成

- tert – ブチル [4 – (トリフルオロメチル) フェニル] カルバメート 2 g の THF (15 ml) 溶液に – 78 °C 冷却下 1.0 mol/L sec – ブチルリチウムのシクロヘキサン溶液 (16.8 ml) を滴下し、1 時間搅拌した。その後 – 40 °C に昇温し、同温下 2 時間搅拌した。再び – 78 °C に冷却し、エチル (2 – フルオロフェニル) (オキシ) アセテート 2.23 g の THF (7.5 ml) 溶液を滴下し、同温下 2 時間搅拌した。その後室温まで昇温し、12 時間搅拌した。反応溶液に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : EtOAc / n – ヘキサン = 1 / 1 ; v / v) により精製し、表題化合物 389 mg (無色粉末) を得た。
- 20

MS (ESI pos.) m/z : 334 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 332 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 7.01–7.13 (m, 2 H), 7.18 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.29–7.45 (m, 2 H), 7.59–7.68 (m, 1 H), 7.88–8.02 (m, 1 H), 10.95 (s, 1 H)
- 25

工程 27 – 2 : (4R) – 4 – フルオロ – 1 – [3 – (2 – フルオロフェニル) – 2 – オキシ – 5 – (トリフルオロメチル) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H –

インドール-3-イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

- 工程 2 1-2 と同手法により、工程 2 7-1 で得られた化合物 3 8 9 m g と工程 7-2-1 にて得られた化合物 2 4 0 m g から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 3 1 5 m g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 454 ($[M+H]^+$), 476 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 452 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1.75-4.65 (m, 11H), 5.12-5.41 (m, 1 H), 6.89-8.15 (m, 7H), 10.88-11.10 (m, 1 H)

10

- 工程 2 7-3: (4 R) -4-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同手法により、工程 2 7-2 にて得られた化合物 (ジアステレオ異性体混合物) 1 2 0 m g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド 9 2 m g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 7 8 m g (異性体 A: 無色固体)、4 3 m g (異性体 B: 無色アモルファス) を得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = -24.2^\circ$ ($c = 0.203$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z: 708 ($[M+H]^+$), 730 ($[M+Na]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.92 - 2.13 (m, 1 H), 2.34 - 2.54 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 3.08 - 3.23 (m, 1 H), 3.62 - 3.82 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.52 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 1 H), 5.11 - 5.35 (m, 1 H), 6.73 - 6.82 (m, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.93 - 8.04 (m, 1 H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H)

異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = +16.2^\circ$ ($c = 0.113$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 708 ($[M+H]^+$), 730 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

706 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.76 - 2.00 (m, 1 H), 2.19 - 2.36 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.63 - 2.69 (m, 3 H), 3.34 - 3.56 (m, 1 H), 3.74
5 - 3.94 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.99 (dd, $J=9.3, 7.2$ Hz, 1 H), 4.98 -
5.20 (m, 1 H), 6.77 - 6.90 (m, 2 H), 6.93 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1 H),
7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 8.16
(d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.26 - 8.37 (m, 2 H)

10 実施例 28

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-イソプロピルフェニル)-1-
{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
2-オキシソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオ
ローN, N-ジメチル-L-プロリンアミド (右旋性異性体) の合成

15 工程 28-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、1-ブromo-2-イソプロピルベンゼン 8.
2 g、5-クロロイサチン 3.0 g を出発原料として、表題化合物 4.9
g (淡黄色アモルファス) を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 302 ($[M+H]^+$), 324 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

300 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.71 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 1.13 (d,
 $J=6.7$ Hz, 3 H), 2.31-2.66 (m, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz,
1 H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 7.21-
25 7.46 (m, 1 H), 7.87 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H)

工程 28-2 : (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-イソプロピルフェニ
ル)-2-オキシソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-フ

ルオロー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 2 1-2 と同手法により、工程 2 8-1 で得られた化合物 1. 5 g と工程 7-2-1 にて得られた化合物 (5. 9 6 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1. 0 8 g (異性体 A : 無色アモルファス)、0. 1 5 g (異性体 B : 無色アモルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +11.0^\circ$ ($c=0.218$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 466 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 442 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 0.45 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 2.18-2.42 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.18-3.51 (m, 1 H), 3.62-3.95 (m, 2 H), 5.09-5.27 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.10-7.49 (m, 4 H), 8.11-8.60 (m, 1 H), 10.87 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -13.6^\circ$ ($c=0.215$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 466 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 442 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 0.34-0.58 (m, 3 H), 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 1.75-2.03 (m, 1 H), 2.31-2.64 (m, 5 H), 2.87-3.23 (m, 1 H), 3.43-3.74 (m, 1 H), 4.46-4.65 (m, 1 H), 5.24-5.43 (m, 1 H), 6.72-6.93 (m, 2 H), 7.13-7.38 (m, 4 H), 7.99 (s, 1 H), 10.62 (s, 1 H)

工程 2 8-3 : (4 R) -1- (5-クロロ-3- (2-イソプロピルフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 2 8-2 にて得られた化合物 (異性体 B) 7 4 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル

クロリド 59 mg を出発原料として、表題化合物 58 mg (無色固体) を得た。

$$[\alpha]_D^{20} = -20.0^\circ \quad (c=0.129, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 698 ($[M+H]^+$), 720 ($[M+Na]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.28 - 0.52 (m, 3 H), 0.53 - 0.91 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.69 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.79 (m, 6 H), 3.18 - 3.45 (m, 1 H), 3.53 - 3.81 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.36 - 4.81 (m, 1 H), 5.18 - 5.44 (m, 1 H), 6.81 - 7.07 (m, 3 H), 7.07 - 7.35 (m, 4 H), 7.87 - 8.09 (m, 2 H), 8.29 - 8.46 (m, 1 H)

10

実施例 29

- (4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3-[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6-(トリフルオロメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1
15 H-インドール-3-イル] - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 29-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 20 tert-ブチル [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] カルバメート 4.00 g の Et_2O (30 ml) 溶液に -78°C 冷却下 1.6 mol/L tert-ブチルリチウムの n-ペンタン溶液 (21 ml) を滴下し、1 時間攪拌した。その後 -40°C に昇温し、同温下 2.5 時間攪拌した。再び -78°C に冷却し、エチル オキソ [2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセタート 4.25 g の THF (15 ml) 溶液を滴下し、同温
25 下 2 時間攪拌した。その後室温まで昇温し、15 時間攪拌した。反応溶液に飽和 NH_4Cl 水溶液を加え EtOAc で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ

— (シリカゲル 60、移動相: EtOAc/n-ヘキサン = 1/4; v/v) により精製し、表題化合物 3.57 g (無色粉末) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 410 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 7.20 (s, 1 H), 7.22-7.31 (m, 2 H),
5 7.47-7.56 (m, 2 H), 8.05-8.13 (m, 1 H), 10.99 (s, 1 H)

工程 29-2 : (4R) -1- [5-クロロ-2-オキソ-3- [2- (トリ
リフルオロメトキシ) フェニル] -6- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-フルオロ-N, N-ジメチル-
10 レープロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 28-2 と同手法により、工程 29-1 で得られた化合物 500 mg、
工程 7-2-1 で得られた化合物 (1.45 mmol) を出発原料として、表
題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 206 mg (異性体 A : 淡
黄色アモルファス)、174 mg (異性体 B : 淡黄色アモルファス) 得た。

15 異性体 A : [α]_D²⁵ = -11.9° (c = 0.101, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 554 ([M+H]⁺), 576 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
552 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.75 - 2.00 (m, 1 H), 2.36 - 2.60
(m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.09 (dd, J=20.9, 11.6 Hz, 1
20 H), 3.57 (ddd, J=36.56, 12.0, 3.7 Hz, 1 H), 4.70 (dd, J=8.6, 4.8 Hz, 1
H), 5.19 - 5.49 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 1 H), 7.37
(s, 1 H), 7.49 (dd, J=6.1, 3.6 Hz, 2 H), 8.15 (dd, J=6.1, 3.4 Hz, 1 H),
10.89 (s, 1 H)

異性体 B : [α]_D²⁵ = +5.1° (c = 0.109, MeOH)

25 MS (ESI pos.) m/z : 554 ([M+H]⁺), 576 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
552 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.66-1.96 (m, 1 H), 2.23-2.42 (m,
1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.27-3.51 (m, 1 H), 3.71-3.92 (m,
2 H), 5.12-5.30 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.25-7.32 (m,

1 H), 7.47-7.63 (m, 2 H), 8.32 (dd, J=7.7, 1.9 Hz, 1 H), 11.13 (s, 1 H)

- 5 工程29-3: (4R)-1-[5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

- 10 実施例2と同手法により、工程29-2にて得られた化合物(異性体B) 100 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 63 mgを出発原料として、表題化合物 121 mg(無色固体)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -14.4^\circ$ (c=0.211, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 808([M+H]⁺), 830([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

- 15 806([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.70 - 1.95 (m, 1 H), 2.09 - 2.25 (m, 1 H), 2.44 - 2.50 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.27 - 3.48 (m, 1 H), 3.62 - 3.77 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.87 - 5.11 (m, 1 H), 6.85 - 6.89 (m, 1 H), 6.95 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 2 H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.46 (dd, J=7.8, 1.9 Hz, 1 H)

実施例30

- 25 (4R)-1-(3-ベンジル-5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程30-1: 3-ベンジル-5-クロロ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、ベンジルブロマイド 5.00 g、5-クロロイサチン 1.50 g を出発原料として、表題化合物 844 mg (白色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 296 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 272 ($[M-H]^-$)

- 5 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 2.86 - 3.26 (m, 2 H), 6.25 (s, 1 H), 6.60 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J=6.5, 3.1$ Hz, 2 H), 7.04 - 7.27 (m, 4 H), 10.19 (s, 1 H)

- 10 工程 30-2 : (4R) - 1 - (3-ベンジル-5-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

工程 21-2 と同手法により、工程 30-1 で得られた化合物 200 mg と工程 7-2-1 にて得られた化合物 161 mg を出発原料として、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 96 mg (無色固体) を得た。

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 416 ($[M+H]^+$), 438 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 414 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.71 - 4.19 (m, 12 H), 4.57 - 4.82 (m, 1 H), 5.02 - 5.54 (m, 1 H), 6.28 - 7.43 (m, 8 H), 10.10 - 10.41 (m, 1 H)

20

工程 30-3 : (4R) - 1 - (3-ベンジル-5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 25 実施例 2 と同手法により、工程 30-2 にて得られた化合物 87 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 74 mg を出発原料として、表題化合物 67 mg (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 670 ($[M+H]^+$), 692 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 668 ($[M-H]^-$)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.83 - 2.09 (m, 1 H), 2.22 - 2.46 (m, 1 H), 2.74 - 2.89 (m, 6 H), 2.91 - 3.09 (m, 2 H), 3.20 (d, J=12.9 Hz, 1 H), 3.53 - 3.77 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.74 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 4.95 - 5.27 (m, 1 H), 6.62 - 6.79 (m, 3 H), 6.87 - 7.02 (m, 3 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H), 7.17 - 7.32 (m, 2 H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例 31

(2S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、W001/98295, preparation 3.49 (isomer B) 記載の化合物 : (2S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド 500 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 374 mg を出発原料として、表題化合物 322 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -169^\circ$ (c=0.198, CHCl₃)

20 MS (ESI pos.) m/z : 682 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.42 - 1.96 (m, 6 H), 2.16 - 3.53 (m, 7 H), 2.96 (s, 3 H), 3.80 - 3.85 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.94 - 4.05 (m, 1 H), 6.61 - 6.67 (m, 1 H), 6.72 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.85 - 6.97 (m, 1 H), 6.94 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.82 - 7.97 (m, 1 H), 7.94 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=8.86 Hz, 1 H)

実施例 32

(2S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[2

ーメトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチルピペリジンを2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 1 と同手法により、W001/98295 号パンフレットの preparation 3.49 (isomer B) 記載の化合物: (2S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチルピペリジンを2-カルボキサミド 303 mg、2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロライド 245 mg を出発原料として、表題化合物 216 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -1.79^\circ$ ($c = 0.232$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 682 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 704 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 680 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.15 - 1.98 (m, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 2.52 - 2.84 (m, 7 H), 3.69 - 3.90 (m, 5 H), 6.72 - 6.87 (m, 2 H), 7.08 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.39 (m, 3 H), 7.48 (dd, $J=8.9$, 2.3 Hz, 1 H), 7.78 - 7.95 (m, 2 H), 8.18 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)

実施例 33

- (2S)-1-[1-{[2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] スルホニル} -5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチルピペリジンを2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同手法により W001/98295 号パンフレットの preparation 3.49 (isomer B) 記載の化合物: (2S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチルピペリジンを2-カルボキサミド 200 mg、2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼンスルホニル クロライド 183 mg を出発原料として表題化合物 238 mg (無色ア

モルファス)を得た。

$$[\alpha]_D^{22} = -20.3^\circ \quad (c=0.183, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 764([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.04 - 4.70 (m, 22 H), 6.61 - 6.76
5 (m, 2 H), 7.00 - 7.13 (m, 2 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.86 - 7.92 (m, 2 H), 7.97 - 8.04 (m, 1 H)

実施例 3 4

(2S)-1-[5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロ
10 メトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-ナフチル)-2-オキソ-2,
3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルピペリジン
-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

工程 3 4-1 : tert-ブチル (2S)-2-[(ジメチルアミノ) カ
ルボニル] ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

15 工程 6-1 a と同手法により、(2S)-1-(tert-ブトキシカルボ
ニル) ピペリジン-2-カルボン酸 10.0 g を出発原料として、表題化合
物 10.8 g (無色結晶) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 308([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.14 - 3.78 (m, 9 H), 3.52 (s, 3
20 H), 3.90 (s, 3 H), 4.08 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.90 - 7.07 (m, 3 H),
7.10 - 7.19 (m, 4 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 7.62 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1
H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H),
8.27 (s, 1 H)

25 工程 3 4-2 : (2S)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミ
ド

トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-1 と同手法により、工程 3 4-1 で得られた化合物 1.67 g を出発原料として表題化合物（粗体）を得た。本化合物は精製すること無く工程 3 4-4 の反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 157 ($[M+H]^+$), 179 ($[M+Na]^+$)

- 5 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.32 - 1.49 (m, 1 H), 1.51 - 1.81 (m, 4 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 2.82 - 3.05 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 4.25 - 4.37 (m, 1 H), 8.46 - 8.65 (m, 1 H), 8.78 - 8.94 (m, 1 H),

- 10 工程 3 4-3 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 2 1-1 と同手法により、2-プロモナフタレン 11.10 g、5-クロロイサチン 5.00 g を出発原料として、表題化合物 7.81 g（黄色固体）を得た。

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 308 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 6.90 - 7.01 (m, 2 H), 7.14 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.79 - 7.98 (m, 4 H), 10.64 (s, 1 H)

- 20 工程 3 4-4 : (2S)-1-[5-クロロ-3-(2-ナフチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド（左旋性異性体）の合成

工程 2 1-2 と同手法により、工程 3 4-3 で得られた化合物 2.02 g と工程 3 4-2 で得られた化合物 (6.51 mmol) から、表題化合物の 2

- 25 種のジアステロオ異性体をそれぞれ 1.77 g（異性体 A : ページュアモルファス）、476 mg（異性体 B : 薄黄色アモルファス）得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -12.7^\circ$ (c=0.256, CHCl₃)

MS (ESI neg.) m/z : 446 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.36 - 1.97 (m, 7 H), 2.34 (s, 3

H), 2.76 (s, 3 H), 3.79 - 3.94 (m, 1 H), 4.08 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.42 - 7.57 (m, 3 H), 7.78 - 7.97 (m, 4 H), 10.73 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -221^\circ$ (c=0.204, CHCl₃)

5 MS (ESI neg.) m/z : 446 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.34 - 2.01 (m, 7 H), 2.19 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.83 - 4.15 (m, 2 H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 3 H), 7.74 - 7.98 (m, 4 H), 10.62 (s, 1 H)

10

工程34-5: (2S)-1-[5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-ナフチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

15 実施例2と同手法により、工程34-4で得られた化合物 (異性体B) 200 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロライド 154 mgを出発原料として、表題化合物 198 mg (無色アモルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -269^\circ$ (c=0.183, CHCl₃)

20 MS (ESI pos.) m/z : 724 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.17 - 2.04 (m, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 2.37 - 2.77 (m, 4 H), 3.70 - 3.85 (m, 1 H), 3.96 - 4.08 (m, 4 H), 7.08 - 7.25 (m, 2 H), 7.30 - 7.63 (m, 7 H), 7.75 - 7.95 (m, 3 H), 8.30 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

25

実施例35

(2S)-1-(5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-

カルボキサミド（左旋性異性体）の合成

工程 35-1: (2S)-1-(5-クロロ-2-オキソ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミドの合成

- 5 工程 21-2 と同手法により、US3801593 号明細書に記載の化合物：5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.70 g と工程 34-2 で得られた化合物 (6.51 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1.68 g (異性体 A: 薄黄色アモルファス)、412 mg (異性体 B: 薄黄色アモルファス) 得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = -7.0^\circ$ ($c = 0.242$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 420 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 396 ($[M-H]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 1.34 - 1.89 (m, 6 H), 2.21 - 2.56 (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 3.76 - 3.92 (m, 1 H), 3.99 - 4.09, (m, 1 H),
15 6.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.40 (m, 7 H), 10.67 (s, 1 H)

異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = -26.3^\circ$ ($c = 0.245$, CHCl_3) MS (ESI pos.) m/z : 420 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 396 ($[M-H]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 1.24 - 1.95 (m, 6 H), 2.19 (s, 3 H), 2.36 - 2.76 (m, 4 H), 3.80 - 4.07 (m, 2 H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H),
20 7.04 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.41 (m, 4 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 10.55 (s, 1 H)

- 工程 35-2: (2S)-1-(5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド（左旋性異性体）の合成

実施例 2 と同手法により、工程 35-1 で得られた化合物（異性体 B）200 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロライド 190 mg を出発原料として、表題化合物 106 mg（無色ア

モルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -25.6^\circ$ ($c = 0.222$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 652 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 674 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.20 - 1.97 (m, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.35 - 2.69 (m, 4 H), 3.64 - 3.78 (m, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 4 H), 7.04 - 7.15 (m, 3 H), 7.23 - 7.33 (m, 5 H), 7.47 (dd, $J=8.9$, 2.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)

実施例 36

10 (2S)-1-(5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

工程 36-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イル-1,

15 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 34-3 と同手法により、5-クロロ-1H-インドール-2, 3-ジオン 10.0 g、ブロモピリジン 25.3 g を出発原料として、表題化合物を 5.03 g (橙色固体) 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 283 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 259 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.95 - 7.01 (m, 2 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.79 - 7.94 (m, 2 H), 8.32 - 8.38 (m, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

25 工程 36-2 : (2S)-1-(5-クロロ-2-オキソ-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 34-4 と同手法により、工程 36-1 で得られた化合物 1.70 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1.

0.3 g (異性体A:薄黄色アモルファス)、1.52 g (異性体B:薄黄色アモルファス)を得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +11.1^\circ$ ($c = 0.262$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 421 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 397 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.37 - 1.86 (m, 6 H), 2.35 - 2.61 (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 3.76 - 3.90 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 6.78 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.83 - 7.92 (m, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 1 H), 8.31 - 8.36 (m, 1 H), 10.64 (s, 1 H)

10 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -29.3^\circ$ ($c = 0.232$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 399 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 421 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 397 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.37 - 1.68 (m, 5 H), 1.82 - 1.98 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.52 - 2.67 (m, 4 H), 3.97 - 4.13 (m, 2 H),
15 6.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 2 H), 7.83 - 7.99 (m, 2 H), 8.30 - 8.38 (m, 1 H), 10.34 (s, 1 H)

工程36-3: (2S)-1-(5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシ-3-ピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同手法により、工程36-2で得られた化合物 (異性体B) 300 mg を出発原料として、表題化合物 202 mg (薄黄色アモルファス) を得た。

25 $[\alpha]_D^{25} = -29.7^\circ$ ($c = 0.205$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 653 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 675 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.30 - 1.74 (m, 5 H), 1.81 - 2.02 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.41 - 2.71 (m, 4 H), 3.82 - 3.97 (m, 4 H), 4.06 (dd, $J=5.9, 0.9$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 7.13 - 7.27 (m, 3

H), 7.42 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.80 – 7.94 (m, 2 H), 8.04 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例 3 7

- 5 2- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルイソインドリン-1-カルボキサミドの合成

実施例 2 と同手法により、W001/64668 号パンフレットの preparation 3.5 に

- 10 記載の化合物：2- [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチルイソインドリン-1-カルボキサミド (ジアステレオ異性体混合物) 1. 0 0 g、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 6 9 2 mg を出発原料として、表題化合物のジアステレオ異性体の混合物を
15 各々 7 7 0 mg (異性体混合物 A、無色アモルファス)、4 2 3 mg (異性体混合物 B、無色アモルファス) 得た。

異性体混合物 A : $[\alpha]_D^{21} = -78.3^\circ$ ($c = 0.219$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 716 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.66 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.43 – 4.54 (m, 1 H), 4.59 – 4.70 (m, 1 H), 4.91 – 4.98 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.73 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.86 – 6.94 (m, 1 H), 6.96 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.98 – 7.05 (m, 1 H), 7.07 – 7.18 (m, 3 H), 7.24 – 7.36 (m, 2 H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=6.8 Hz, 1 H)
25 異性体混合物 B : $[\alpha]_D^{21} = -42.8^\circ$ ($c = 0.185$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 716 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.46 – 3.02 (m, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.27 – 3.94 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 4.36 – 4.50 (m, 1 H), 5.86 – 6.02

(m, 1 H), 6.49 – 8.49 (m, 12 H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

実施例 38

- 5 (3S) – 2 – (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) – 1 – { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) – N, N-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成
- 10 実施例 2 と同手法により、W001/64668号パンフレットのpreparation3.1に記載の化合物: (3S) – 2 – [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] – N, N-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (ジアステレオ異性体混合物) 1.00 g、4-メトキシ-2- (トリフルオ
- 15 ロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 747 mg から、表題化合物のジアステレオ異性体をそれぞれ 190 mg (異性体A、無色アモルファス)、704 mg (異性体B、無色アモルファス) を得た。
- 異性体A: $[\alpha]_D^{21} = -73.1^\circ$ (c=0.208, CHCl₃)
- MS (ESI pos.) m/z : 730 ([M+H]⁺)
- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.05 – 4.80 (m, 17 H), 6.22 – 8.53 (m, 14 H)
- 異性体B: $[\alpha]_D^{21} = -94^\circ$ (c=0.207, CHCl₃)
- MS (ESI pos.) m/z : 730 ([M+Na]⁺)
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.21 – 5.20 (m, 17 H), 6.16 – 8.59
- 25 (m, 14 H)

実施例 39

(3S) – 2 – (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) – 1 – { [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2-オ

キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 実施例 1 と同手法により、W001/64668 号パンフレットの preparation 3.1 に記載の化合物: (3S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド 498 mg、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンクロライド 373 mg を出発原料として、表題化合物である 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 50 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、230 mg (異性体 B: 無色アモルファス) 得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +13.2^\circ$ ($c = 0.187$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 730 ([M+H]⁺), 752 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 728 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.93 - 2.10 (m, 1 H), 2.42 - 2.81 (m, 8 H), 3.22 - 3.65 (m, 4 H), 3.72 - 4.58 (m, 4 H), 6.57 - 7.59 (m, 11 H), 7.73 - 8.31 (m, 3 H)

異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = -22.7^\circ$ ($c = 0.228$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 730 ([M+H]⁺), 752 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 728 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.22 - 5.03 (m, 17 H), 6.78 - 7.46 (m, 10 H), 7.53 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=8.6 Hz, 1 H)

25 実施例 40

(2S)-5'-クロロ-3'-(2-メトキシフェニル)-1'-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンイル}-N, N-ジメチル-2'-オキソ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1'H-1, 3'-ビインドール-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同手法により、W001/64668 号パンフレットの Preparation 3.3(-isomer) に記載の化合物：(2S)-5'-クロロ-3'-(2-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-2'-オキソ-2,2',3,3'-テトラヒドロ-1'H-1,3'-ビインドール-2-カルボキサミド 400 mg
- 5 を出発原料として、表題化合物 175 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{17} = -31.8^\circ$ ($c = 0.202$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 716 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 738 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 714 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.39 - 2.78 (m, 7 H), 3.44 - 3.62 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 5.19 (dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 1 H), 6.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.39 - 6.52 (m, 1 H), 6.60 - 6.73 (m, 1 H), 6.83 - 7.07 (m, 4 H), 7.15 - 7.35 (m, 3 H), 7.39 - 7.52 (m, 2 H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H)
- 10

15 実施例 41

(3S)-4-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

- 20 工程 41-1 : tert-ブチル (3S)-3-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-4-モルホリンカルボキシレート の合成

工程 6-1a と同手法により、(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-モルホリンカルボン酸 1.16 g を出発原料として、表題化合物 1.06 g (無色固体) を得た。

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 281 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.46 (s, 9 H), 2.98 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.39 - 4.21 (m, 6 H), 4.53 - 4.89 (m, 1 H)

工程 4 1-2 : (3 S) -N, N-ジメチル-3-モルホリンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の合成

- 工程 4-1 と同手法により、工程 4 1-1 で得られた化合物 1. 0 4 g を出発原料として表題化合物 1. 3 1 g (粗体、淡黄色オイル状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

- 工程 4 1-3 : (3 S) -4-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 4 1-2 で得られた化合物 1. 3 1 g、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1. 1 3 g の CHCl_3 (7 ml) 懸濁液に、氷浴下、 Et_3N 2. 2 2 g を加えた。室温下にて 15 時間攪拌した後、析出固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、1 6 8 mg (異性体 A : 無色アモルファス) を得た。

濾液の残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1 \sim 4/1$; v/v) により精製し、表題化合物 6 4 1 mg (異性体 B : 無色アモルファス) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.4^\circ$ ($c = 0.244$, CHCl_3)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 430 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 452 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 428 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.52 - 2.85 (m, 7 H), 3.37 - 3.80 (m, 9 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.19 (m, 2 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.99 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H)

- 25 異性体 B : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.8^\circ$ ($c = 0.192$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 430 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 452 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 428 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.24 (s, 3 H), 2.42 - 2.63 (m, 4

- H), 3.42 (s, 3 H), 3.52 - 3.66 (m, 1 H), 3.71 - 3.92 (m, 4 H), 4.05 - 4.19 (m, 1 H), 6.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 7.19 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 1 H), 7.94 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 10.17 (s, 1 H)

- 工程 4 1-4 : (3 S) - 4 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成
- 実施例 2 と同手法により、工程 4 1-3 で得られた化合物 (異性体 B) 381 mg を出発原料として、表題化合物 188 mg (無色アモルファス) を得た。

- $[\alpha]_D^{17} = -169^\circ$ ($c=0.220$, CHCl₃)
- MS (ESI pos.) m/z : 684 ([M+H]⁺), 706 ([M+Na]⁺)
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.22 - 2.61 (m, 7 H), 3.14 (s, 3 H), 3.43 - 3.98 (m, 9 H), 6.84 - 6.91 (m, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 2 H), 7.44 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.90 - 8.02 (m, 1 H), 8.26 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

20

実施例 4 2

- 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルアゼチジン-2-カルボキサミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成
- 工程 4 2-1 : 1 - (tert-ブトキシカルボニル) N, N-ジメチルアゼチジン-2-カルボキサミドの合成

工程 6-1 a と同手法により、1-(tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-2-カルボン酸 500 mg を出発原料として、表題化合物 385 mg (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 251 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.43 (s, 9 H) 2.10 - 2.25 (m, 1 H)
2.35 - 2.50 (m, 1 H) 2.99 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H)
3.97 - 4.12 (m, 1 H) 4.96 (dd, J=8.78, 5.36 Hz, 1 H)

- 工程 42-2 : 1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチルアゼチジン-2-カルボキサミドの合成

- 工程 42-1 にて得られた化合物 385 mg の CHCl₃ (4 ml) 溶液に TFA (0.65 ml) を加え 2 時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の CHCl₃ (5 ml) 溶液に、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 408 mg を加え、氷冷下 Et₃N (2.0 ml) をゆっくり滴下した後、室温にて 10 時間攪拌した。反応液に水を加え、CHCl₃ で抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ にて乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を Et₂O を用いて洗浄した後濾過し、表題化合物 513 mg (無色固
- 20 体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 400 ([M+H]⁺), 422 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

398 ([M-H]⁻)

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.67 -3.47 (m, 4 H), 2.38 -2.50 (m, 3 H), 2.63 -2.70 (m, 3 H), 3.48 -3.53 (m, 3 H), 3.85 - 5.15 (m, 1 H),
25 6.55 - 7.32 (m, 6 H), 7.70 -7.90 (m, 1 H), 10.64 (m, 1 H), 10.77 (m, 1 H)

工程 42-3 : 1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-

2-オキシソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルアゼチジン-2-カルボキサミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

実施例2と同手法により、工程42-2にて得られた化合物 200mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 160mg を出発原料として、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 229mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 654([M+H]⁺), 676([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

652([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.75 -1.84 (m, 1 H), 1.95-2.03 (m, 0.5 H), 2.17 -2.27 (m, 0.5 H), 2.31 (s, 1.5H), 2.56 -2.61 (m, 0.5 H), 2.64 (s, 1.5 H), 2.65 (s, 1.5 H), 2.71 (s, 1.5 H), 2.88 -2.91 (m, 0.5 H), 3.28 (s, 1.5 H), 3.41 -3.49 (m, 0.5 H), 3.59 (s, 1.5 H), 3.64 -3.76 (m, 0.5 H), 3.91 (s, 3 H), 4.15 -4.20 (m, 0.5 H), 4.89 -4.94 (m, 0.5 H), 6.67 -6.74 (m, 1 H), 6.89 -7.04 (m, 4 H), 7.21 -7.26 (m, 2 H), 7.76 -8.07 (m, 2 H), 8.34 -8.37 (m, 1 H)

実施例43

5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3- [2-オキシソ-2- (4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル) エチル] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩 1.5水和物の合成

実施例2と同手法により、W003/008407号パンフレットの実施例1Aに記載の化合物: 5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -3- [2-オキシソ-2- (4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル) エチル] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 300mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 201mg を出発原料として、表題化合物のフリー体 382mg (淡黄色アモルファス) を得た。得られたフリー体 360mg の CHCl₃ (10ml) 溶液に 4mol/L 塩酸/EtOAc 溶液 (0.62ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。そ

の後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にIPA (5 ml) を加え外温90℃にて加熱しながら30分間攪拌した後、室温にて62時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 375 mg (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 731([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.14 - 3.78 (m, 9 H), 3.52 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.08 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.90 - 7.07 (m, 3 H), 7.10 - 7.19 (m, 4 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 7.62 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H)

10

実施例 4 4

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒド

- 15 ロー2H-インドール-2-オンの合成

実施例2と同手法により、W003/008407号パンフレットのComposes IV.1に記載の化合物：5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 300 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 201 mgを出発原料として、表題化合物 424 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 754([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.23 - 3.71 (m, 10 H), 3.69 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.81 - 6.89 (m, 3 H), 6.92 - 6.99 (m, 1 H), 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 3 H), 7.86 - 7.94 (m, 2 H), 8.04 - 8.13 (m, 2 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H)

実施例 4 5

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 5 工程 4.5-1: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- W003/008407 号パンフレットの preparation 1.1 に記載の化合物: [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] 酢酸 800 mg と HOBt · H₂O 488 mg の DMF (8 ml) 溶液に氷冷下 EDC · HCl 554 mg を加えた後、室温まで昇温させ、室温にて 30 分間攪拌した。再度氷冷し、反応液に 2-ピペラジン-1-イルピリミジン 433 mg を加え、室温に昇温させてから室温下 14 時間攪拌した。反応溶液に EtOAc、飽和 K₂CO₃ 水溶液、水を加え 30 分間攪拌した。分液し、得られた水層を EtOAc にて抽出し、合わせた有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した後、MgSO₄ にて乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60、移動相: CHCl₃/MeOH/NH₄OH=10/1/0.1; v/v/v) に付し、表題化合物 1.09 g (無色固体) を得た。
- 20 MS (ESI pos.) m/z : 500 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.07 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.28 - 3.79 (m, 8 H), 3.60 (s, 3 H), 3.90 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 6.65 (t, J=4.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.92 - 7.01 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 2 H), 7.40 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.35 - 8.41 (m, 2 H), 10.53 (s, 1 H)

工程 4.5-2: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2

ーオキシソ－２－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）エチル]
 ー１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンの合成

実施例２と同手法により、工程４５－１で得られた化合物 ３００ｍｇ、４
 ーメトキシソ－２－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホンイル クロリド
 ５ ２０１ｍｇを出発原料として、表題化合物 ４０２ｍｇ（無色アモルファス）
 を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 732([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.15 - 3.91 (m, 10 H), 3.70 (s, 3
 H), 3.87 (s, 3 H), 6.53 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 6.80 - 6.90 (m, 3 H), 6.92
 10 - 7.04 (m, 2 H), 7.19 - 7.34 (m, 3 H), 7.92 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.25 -
 8.34 (m, 3 H)

実施例４６

５－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）－１－{ [４－メトキシ－２－
 15 (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホンイル }－３－{ ２－オキシソ－２－
 [４－（１，３－チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル] エチル }－
 １，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンの合成

工程４６－１：５－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）－３－{ ２－オ
 キソソ－２－[４－（１，３－チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル]
 20 エチル }－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンの合成

工程４５－１と同手法により、W003/008407号パンフレットの preparation
 1.1に記載の化合物；[５－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）－２－オ
 キソソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル] 酢酸 ８００ｍｇ、
 １－（１，３－チアゾール－２－イル）ピペラジン ４４９ｍｇを出発原料と
 25 して、反応操作、後処理を行い、得られた残渣を EtOAc と n-ヘキサンか
 ら結晶化し、表題化合物 ９７６ｍｇ（無色結晶）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 505([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.08 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.15 -
 3.67 (m, 8 H), 3.60 (s, 3 H), 3.89 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.2

Hz, 1 H), 6.87 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 6.92 - 6.99 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.40 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H)

- 5 工程46-2: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 実施例2と同手法により、工程46-1で得られた化合物 300mg、4
10 -メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 200mgを出発原料として、表題化合物 409mg (黄色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 737([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.18 - 3.74 (m, 10 H), 3.69 (s, 3
15 H), 3.88 (s, 3 H), 6.60 - 6.64 (m, 1 H), 6.80 - 7.04 (m, 5 H), 7.18 - 7.34 (m, 4 H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.25 - 8.32 (m, 1 H)

実施例47

- 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 工程47-1: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

工程45-1と同手法により、W003/008407号パンフレットの preparation
1.1に記載の化合物 : [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]酢酸 800mg、

1-ピリジン-2-イルピペラジン 433mgを出発原料として、表題化合物 1.00g (無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 477 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.07 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.26 - 3.64 (m, 8 H), 3.60 (s, 3 H), 3.90 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 6.76 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.91 - 7.00 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 1 H), 10.52 (s, 1 H)

10

工程47-2 : 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2塩酸塩 1水和物の合成
 実施例2と同手法により、工程47-1で得られた化合物 300mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド 201mgを出発原料として、表題化合物のフリー体 410mg (淡黄色アモルファス)を得た。得られたフリー体 383mgを実施例43と同手順にて塩形成、固化し、表題化合物 405mg (淡黄色固体)を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 731 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.10 - 4.14 (m, 10 H), 3.53 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.79 - 7.24 (m, 7 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=7.9, 1.4 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.76 - 7.91 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=5.9, 1.4 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

25

実施例48

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-

(4-ピリジン-3-イルピペラジン-1-イル) エチル] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程48-1: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-3-イルピペラジン-1-イル) エチル] -1,

5 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

工程45-1と同手法により、W003/008407号パンフレットの preparation

1.1記載の化合物: [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] 酢酸 800mg、1-ピリジン-3-イルピペラジン 433mgから、表題化合物 713mg

10 (淡黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 499([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.87 - 3.95 (m, 10 H), 3.61 (m, 3 H), 6.76 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.16 - 7.36 (m, 4 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 8.01 (dd,

15 J=4.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.26 - 8.32 (m, 1 H), 10.52 (s, 1 H)

工程48-2: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-3-イルピペラジン-1-イル) エチル] -20 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩 1.5水和物の合成

実施例2と同手法により、工程48-1で得られた化合物 300mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 201mgを出発原料として、表題化合物のフリー体 335mg (黄色アモルファス) を得た。得られたフリー体 310mgを実施例43と同手順にて塩形成、固化を行い表題化合物 307mg (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 753([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.00 - 4.16 (m, 10 H), 3.52 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.89 - 7.08 (m, 3 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 7.27 -

7.36 (m, 2 H), 7.63 (dd, J=7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.69 - 7.82 (m, 2 H),
7.90 - 7.98 (m, 1 H), 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=4.8 Hz, 1 H),
8.39 (d, J=2.8 Hz, 1 H)

5 実施例 49

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 10 工程 49-1: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

工程 45-1 と同手法により、W003/008407 号パンフレットの preparation 1.1 に記載の化合物: [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オ

- 15 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]酢酸 800 mg、3-ピペラジン-1-イルピリダジン 677 mg を出発原料として、表題化合物 395 mg (無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 500 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.09 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.26 -
20 3.68 (m, 8 H), 3.60 (s, 3 H), 3.91 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.93 - 6.99 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 - 7.31 (m, 3 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 8.57 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 1 H),
10.53 (s, 1 H)

- 25 工程 49-2: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

実施例 2 と同手法により、工程 49-1 で得られた化合物 170 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンil クロリド 114 mg を出発原料として、表題化合物 196 mg (無色アモルファス) を得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 732 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.24 - 3.80 (m, 10 H), 3.68 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.80 - 6.91 (m, 4 H), 6.92 - 6.99 (m, 1 H), 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 4 H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 8.60 - 8.65 (m, 1 H)

10

実施例 50

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンil}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルビペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒ

15 ドロ-2H-インドール-2-オン の合成

実施例 1 と同手法により、WO03/008407 号、EXAMPLE 1 記載の化合物：5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルビペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 150 mg、及び 2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンil クロリド 100 mg を出発原料として、表題化合物 73 mg (無色アモルファス) を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 731 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.10 - 3.73 (m, 15 H), 4.08 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 6.83 - 7.24 (m, 7 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.60 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=6.1 Hz, 2 H)

25

実施例 51

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-

(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル] - 3 - [2-オキソ-2-(4-ビリジンを4-イルビペリジンを1-イル) エチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 5 1-1 : 4-ビペリジン-4-イルビリジンの合成

- 5 4, 4'-ビペリジン 5.00 g の 1 mol/L 塩酸 (32 ml) 溶液に酸化白金 299 mg を加え、水素 3.0 atm、外温 70°C の条件下撹拌した。3 時間後、常温、常圧にした後、酸化白金 201 mg をさらに加え、水素 3.0 atm、外温 70°C の条件下で反応を続けた。4.5 時間後、常温、常圧下に戻した状態で 16 時間放置した。MeOH (30 ml)、酸化白金 10 483 mg をさらに加え、水素 3.0 atm、外温 70°C の条件下撹拌した。4 時間撹拌した後、セライトろ過し、濾液の溶媒を減圧下留去した。続いて、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 混合溶媒にて抽出した。有機層を減圧下留去した。再度、水を加え、CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 混合溶媒にて抽出し、有機層を減圧下留去した。析出した固体を水で洗浄し、乾燥し、表題化合物 390 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 163 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.55 - 1.74 (m, 3 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.55 - 2.68 (m, 1 H), 2.69 - 2.81 (m, 2 H), 3.16 - 3.25 (m, 20 2 H), 7.12 - 7.16 (m, 2 H), 8.49 - 8.54 (m, 2 H)

工程 5 1-2 : 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 3 - [2-オキソ-2-(4-ビリジンを4-イルビペリジンを1-イル) エチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 25 W003/008407 号パンフレットの preparation 1.1 記載の化合物 : [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] 酢酸 720 mg、工程 5 1-1 で得られた 4-ビペリジン-4-イルビリジン 350 mg の CHCl₃ (15 ml) 溶液に、HOBt · H₂O 500 mg を加え 15 分間撹拌した後、EDC · HCl 5

0.0 mgを加えた。11時間攪拌した後、水を加え CHCl_3 にて抽出した。有機層を水飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（1回目：シリカゲル60、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=9/1\sim 5/1$ 、2回目：シリカゲルNH、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=19/1$ ）により精製し、表題化合物 850 mg（無色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 476 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 498 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 474 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.35 - 2.00 (m, 4 H), 2.43 - 2.77 (m, 2 H), 3.03 - 3.40 (m, 2 H), 3.72 - 3.85 (m, 3 H), 3.92 - 4.11 (m, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 6.73 - 7.47 (m, 9 H), 8.13 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 8.52 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H)

工程 51-3 : 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキシ-2-(4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

実施例2と同手法により、工程 51-2で得られた化合物 290 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロライド 202 mgを出発原料として、表題化合物 150 mg（無色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 730 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 752 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 728 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.92 - 1.81 (m, 4 H), 2.23 - 2.79 (m, 2 H), 2.92 - 3.38 (m, 2 H), 3.48 - 3.63 (m, 3 H), 3.74 - 4.23 (m, 6 H), 6.89 - 7.23 (m, 7 H), 7.25 - 7.41 (m, 2 H), 7.59 - 7.68 (m, 1 H), 7.74 (dd, $J=8.7, 7.3$ Hz, 1 H), 8.14 (dd, $J=9.0, 4.2$ Hz, 1 H), 8.41 - 8.53 (m, 2 H)

実施例 5 2

- 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 実施例 1 と同手法により、工程 5 1-2 で得られた 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 290 mg、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド 195 mg を出発原料として、表題化合物 173 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 730 ($[M+H]^+$), 752 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 728 ($[M-H]^-$)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 0.86 - 1.86 (m, 4 H), 2.22 - 2.80 (m, 2 H), 2.91 - 3.39 (m, 2 H), 3.50 - 3.70 (m, 6 H), 3.92 - 4.18 (m, 3 H), 6.91 - 7.13 (m, 3 H), 7.16 - 7.25 (m, 4 H), 7.26 - 7.40 (m, 2 H), 7.62 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=5.1 Hz, 2 H)

20 実施例 5 3

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)エトキシ]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 25 工程 5 3-1 : メチル {[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]オキシ}アセテートの合成

窒素気流下、メチルグリコレート 12.9 g の THF (250 ml) 溶液に、室温下 NaH 3.43 g を加え、同温にて 10 分間撹拌した。室温下反

応液に 3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ
 -2H-インドール-2-オン 22.0 g を加え 10 分間攪拌した。反応液
 に EtOAc 及び水を加え 5 分間攪拌した。分液し、水層を EtOAc で抽出
 し、合せた有機層を 1 mol/L 塩酸及び飽和食塩水にて洗浄した後、Mg
 5 SO₄ にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカ
 ラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：EtOAc）にて精製し、
 オレンジ色固体を 9.30 g 得た。得られた固体を Et₂O から結晶化し、
 表題化合物 8.18 g（淡黄色結晶）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 384 ([M+Na]⁺)

- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.47 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H),
 3.91 (d, J=15.5 Hz, 1 H), 4.16 (d, J=15.5 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=2.3 Hz,
 1 H), 6.90 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.07 -
 7.13 (m, 1 H), 7.27 - 7.40 (m, 2 H), 7.80 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1 H),
 10.79 (s, 1 H)

15

工程 53-2 : { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキ
 ソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] オキシ} 酢酸の合成

工程 53-1 にて得られた化合物 8.00 g の MeOH (400 ml) 懸
 濁液に 1.3 mol/L NaOH 水溶液を加え、室温にて 13 時間攪拌した。

- 20 反応液を濃縮し、氷冷却下 3 mol/L 塩酸を酸性になるまで加えた。得ら
 れた懸濁液を 1 時間ウルトラソニケーションした後、不溶物を濾取し、表題化
 合物 7.31 g（淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 370 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 346 ([M-H]⁻)

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.47 (s, 3 H), 3.80 (d, J=15.7 Hz,
 1 H), 4.01 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.90 (d,
 J=8.2 Hz, 1 H), 6.93 - 6.99 (m, 1 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 7.28 -
 7.38 (m, 2 H), 7.84 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.76 (s, 1 H)

工程 5 3-3 : 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ビリジンを4-イルピペラジンを1-イル)エトキシ]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

- 工程 4 5-1 と同手法により、工程 5 3-2 で得られた化合物 900 mg、
 5 1-ビリジンを4-イルピペラジンを 433 mg から、表題化合物 940 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 493 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.23 - 3.63 (m, 8 H), 3.46 (s, 3 H), 3.86 (d, J=12.6 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 6.78 - 6.98 (m, 10
 10 5 H), 7.03 - 7.13 (m, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 2 H), 7.85 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.15 - 8.19 (m, 2 H), 10.82 (s, 1 H)

- 工程 5 3-4 : 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ビリジンを4-イルピペラジンを1-イル)エトキシ]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成
 15

- 実施例 2 と同手法により、工程 5 3-3 で得られた化合物 300 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 195 mg を出発原料として、表題化合物 321 mg (黄色アモルファス)
 20 を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 747 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.11 - 4.22 (m, 10 H), 3.52 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.56 - 7.13 (m, 7 H), 7.23 - 7.44 (m, 2 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 7.93 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.19 - 8.40 (m, 3 H)

実施例 5 4

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-

(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) エトキシ] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程54-1: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) エトキシ] -1,

5 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程45-1と同手法により、工程53-2で得られた化合物 900mg、及び1-ピリジン-2-イルピペラジン 465mgを出発原料として、表題化合物 1.01g (淡黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 493([M+H]⁺)

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.25 - 3.60 (m, 11 H), 3.86 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 4.11 (d, J=12.6 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=6.9, 5.2 Hz, 1 H), 6.81 - 6.98 (m, 4 H), 7.05 - 7.12 (m, 1 H), 7.27 - 7.44 (m, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 1 H), 10.81 (s, 1 H)

15

工程54-2: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) エトキシ] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩 1水和物の

20 合成

実施例2と同手法により、工程54-1で得られた化合物 300mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 201mgを出発原料として、表題化合物のフリー体 370mg (黄色アモルファス) を得た。得られたフリー体 335mgを実施例43と同手順にて

25 塩形成、固化を行い表題化合物 314mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 769([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.14 - 4.09 (m, 10 H), 3.44 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.77 - 6.91 (m, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, 1 H), 7.05 - 7.19 (m, 4 H), 7.27 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H),

7.57 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 3 H), 8.08 (dd, J=5.7, 1.3 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例 55

- 5 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ビリジンを3-イルピペラジンを1-イル)エトキシ]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩 1水和物の合成

- 10 工程 55-1: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3-[2-オキソ-2-(4-ビリジンを3-イルピペラジンを1-イル)エトキシ]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 45-1 と同手法により、工程 53-2 で得られた化合物 900 mg、1-ビリジンを3-イルピペラジン 465 mg を出発原料として、表題化合物 718 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 493 ([M+H]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.08 - 3.69 (m, 8 H), 3.46 (s, 3 H), 3.86 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 6.83 - 6.97 (m, 3 H), 7.05 - 7.12 (m, 1 H), 7.19 - 7.42 (m, 4 H), 7.85 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=2.8 Hz, 1 H),
 20 10.81 (s, 1 H)

- 工程 55-2: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-オキソ-2-(4-ビリジンを3-イルピペラジンを1-イル)エトキシ]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩 1水和物の合成
 25 実施例 2 と同手法により、工程 55-1 で得られた化合物 300 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド 201 mg を出発原料として、表題化合物のフリー体 262 mg (黄色アモ

ルファス)を得た。得られたフリー体 237 mg を実施例 43 と同手順にて塩形成、固化を行い表題化合物 211 mg (無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 769 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.19 - 4.07 (m, 10 H), 3.43 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 3 H), 7.27 (dd, J=9.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.57 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.73 - 7.86 (m, 3 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 8.17 - 8.25 (m, 2 H), 8.41 (d, J=2.8 Hz, 1 H)

10 実施例 56

N - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ビリジンを4-イルピペラジンを1-カルボキサミドの合成

15 工程 56-1 : 3-アミノ-5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

実施例 2 と同手法により、W003/008407 号パンフレットの preparation 1.18 A に記載の化合物 : 3-アミノ-5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 5.00 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 5.54 g を出発原料として、表題化合物 4.99 g (薄黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 543 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.76 (s, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.75 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1 H), 6.85 - 7.11 (m, 4 H), 7.23 - 7.36 (m, 2 H), 7.87 - 8.03 (m, 2 H), 8.3 (d, J=8.8 Hz, 1 H)

工程 56-2 : フェニル (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}

ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) カルバ
メートの合成

- 工程 56-1 で得られた化合物 4.00 g と Py 5.83 g の CHCl_3 (30 ml) 溶液に、氷冷下、フェニルクロロホルメート (1.2 ml) の
5 CHCl_3 (10 ml) 溶液を 5 分間かけて滴下した。同温にて 4 時間攪拌した
後、EtOAc を加えた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 に
て乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラ
ムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} =$
99/1 ~ 19/1; v/v) により精製し、表題化合物 4.24 g (薄黄
10 色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 663 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 685 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
661 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.81 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.54
- 7.40 (m, 14 H), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

15

工程 56-3 : N- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ビリジ
ン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミドの合成

- 20 工程 56-2 で得られた化合物 400 mg と、1-ビリジン-4-イルピ
ペラジン 200 mg の CHCl_3 (4 ml) 溶液を 90 °C (外温) にて加熱
攪拌した。同温にて 6 時間攪拌した後、室温まで冷却し、カラムクロマトグラ
フィー (シリカゲル 60、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1 \sim 99/
5$; v/v) により精製し、表題化合物 138 mg (無色アモルファス) を
25 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 732 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 730 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 3.16 - 3.46 (m, 8 H), 3.63 (s, 3
H), 3.91 (s, 3 H), 6.82 (d, J=6.7 Hz, 2 H), 6.96 - 7.07 (m, 3 H), 7.11
- 7.25 (m, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.54 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H),

7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.10 - 8.25 (m, 3 H)

実施例 57

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル 4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキシレートの合成

工程 57-1: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル フェニル カルボネートの合成

工程 56-2 と同手法により、工程 7-2-2 で得られた化合物 2.50 g を出発原料として、表題化合物 2.85 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 686([M+Na]⁺)

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.72 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.56 - 6.66 (m, 1 H), 6.78 - 6.93 (m, 4 H), 7.02 - 7.13 (m, 2 H), 7.14 - 7.41 (m, 5 H), 7.81 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

20 工程 57-2: 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル 4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキシレートの合成

工程 56-3 と同手法により、工程 57-1 で得られた化合物 300 mg を出発原料として、表題化合物 121 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 733([M+H]⁺), 755([M+Na]⁺)

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.06 - 3.87 (m, 11 H), 3.92 (s, 3 H), 6.80 - 6.87 (m, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 2 H), 7.08 - 7.25 (m, 3 H), 7.35 - 7.51 (m, 2 H), 7.72 - 7.86 (m, 2 H), 8.11 - 8.23 (m, 3 H)

実施例 58

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-{[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)エチル]アミノ}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 58-1: tert-ブチル N-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)グリシナートの合成

実施例 2 と同手法により、W003/008407 号パンフレットの Preparation 1.28A に記載の化合物: tert-ブチル N-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]グリシナート 1.50 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 1.19 g を出発原料として表題化合物 711 mg (無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 657([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.35 (s, 9 H), 2.36 - 2.42 (m, 1H), 2.80 - 3.10 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.90 (d, J=0.78 Hz, 3 H), 6.71 - 7.12 (m, 5 H), 7.20 - 7.35 (m, 2 H), 7.84 - 7.99 (m, 2 H), 8.28 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

工程 58-2: N-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)グリシンの合成

工程 4-1 と同手法により、工程 58-1 で得られた化合物 598 mg を出発原料として、表題化合物 662 mg (粗体 薄黄色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 601 ($[M+H]^+$), 623 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 599 ($[M-H]^-$)

- 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.17 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.78 - 7.09 (m, 5 H), 7.25 - 7.36 (m, 2 H), 7.82 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

- 工程 58-3 : 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-{[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)エチル]アミノ}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 51-2 と同手法により、工程 58-2 で得られた化合物 300 mg、1-ピリジン-4-イルピペラジン 89 mg を出発原料として、表題化合物 280 mg (無色アモルファス) を得た。

- MS (ESI pos.) m/z : 746 ($[M+H]^+$)
- 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.73 (s, 1 H), 2.92 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1 H), 3.11 - 3.68 (m, 12 H), 3.88 (s, 3 H), 6.63 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 6.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.93 (m, 2 H), 6.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.38 (m, 2 H), 7.86 - 7.97 (m, 2 H), 8.15 - 8.39 (m, 3 H)

実施例 59

- 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-{[3-オキソ-3-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 59-1 : tert-ブチル N-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-

イル) - β -アラニナートの合成

実施例 2 と同手法により、W003/008407 号パンフレットの Preparation 1.29A に記載の化合物: tert-ブチル N-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]- β -アラニナート 1.50 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンil クロリド 1.15 g を出発原料として、表題化合物 2.13 g (薄黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 671([M+H]⁺), 693([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 669([M-H]⁻)

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.40 (s, 9 H), 2.15 - 2.35 (m, 5 H), 3.58 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.71 - 7.08 (m, 5 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 7.82 - 7.97 (m, 2 H), 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

工程 59-2 : N-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンil}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)- β -アラニンの合成

工程 4-1 と同手法により、工程 59-1 で得られた化合物 2.00 g を出発原料として表題化合物 1.37 g (無色固体) を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 615([M+H]⁺), 637([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 613([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.25 - 2.49 (m, 4 H), 3.61 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.75 - 7.08 (m, 5 H), 7.24 - 7.37 (m, 2 H), 7.77 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

25

工程 59-3 : 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンil}-3-{[3-オキソ-3-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 58-3 と同手法により、工程 59-2 で得られた化合物 308 mg
を出発原料として、表題化合物 291 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 760 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.33 - 2.47 (m, 3 H), 2.51 - 2.71
5 (m, 2 H), 3.26 - 3.39 (m, 4 H), 3.46 - 3.59 (m, 5 H), 3.72 (s, 2 H),
3.89 (s, 3 H), 6.66 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 6.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.85
- 6.96 (m, 3 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.20 - 7.35 (m, 2 H), 7.81 -
7.99 (m, 2 H), 8.23 - 8.38 (m, 3 H)

10 実施例 60

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-
{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
2-オキシノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,
N,4-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体) の合成

15 工程 60-1 : { (1S)-1-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -3-
メチルブチル } カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 6-1a と同手法により、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-
ロイシン 3.96 g を出発原料として、表題化合物 4.11 g (無色油
状) を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 281 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 1.00 (d,
 $J=6.5$ Hz, 3 H), 1.29 - 1.55 (m, 11 H), 1.65 - 1.81 (m, 1 H), 2.92 (s,
3 H), 3.08 (s, 3 H), 4.60 - 4.73 (m, 1 H), 5.19 - 5.30 (m, 1 H)

25 工程 60-2 : (2S)-2-アミノ-N, N, 4-トリメチルペンタンア
ミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-1 と同手法により、工程 60-1 にて得られた化合物 4.05 g
を出発原料として、表題化合物 9.49 g (粗体) を得た。本化合物は精製
することなく次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 159 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 0.95 - 1.03 (m, 6 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 4.42 - 4.53 (m, 1 H), 7.62 (s, 3 H)

5

工程 60-3 : (2S) - 2 - { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N, N, 4-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 10 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 4.40、工程 60-2 にて得られた化合物 (粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 2.09 g (異性体 A : 無色粉末)、3.26 g (異性体 B : 無色粉末) 得た。

- 15 異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +161^\circ$ ($c=0.146$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 430 ($[M+H]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 0.81 - 0.94 (m, 6 H), 0.98 - 1.13 (m, 1 H), 1.24 - 1.37 (m, 1 H), 1.87 - 2.04 (m, 1 H), 2.61 (s, 6 H), 3.14 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.44 (m, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 6.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.85 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H)

- 20 異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -131^\circ$ ($c=0.230$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 430 ($[M+H]^+$)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 0.64 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.92 (d, $J=6.80$ Hz, 3 H), 0.98 - 1.10 (m, 1 H), 1.44 - 1.57 (m, 1 H), 1.91 - 2.10 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 6.74 - 6.84 (m, 2 H), 6.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 1 H),

7.89 (s, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 1 H)

工程 60-4 : (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, 4-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 60-3 にて得られた化合物 (異性体 B) 2.26 g、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 1.55 g を出発原料として、表題化合物 3.15 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{26} = -131^\circ$ ($c=0.258$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 706 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 0.51 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.96 - 1.09 (m, 1 H), 1.27 - 1.40 (m, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.26 - 3.37 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 6.65 (dd, $J=8.2, 0.9$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.95 (m, 3 H), 7.03 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 2 H), 7.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H)

20

実施例 61

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, 4-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 61-1 : [(1S) - 2- (ジメチルアミノ) - 1-メチル-2-オキソエチル] カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-アラニン 3.97 g を出発原料とし、表題化合物 3.53 g (無色

油状)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 239([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.30 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.97 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 4.55 - 4.71 (m, 1 H), 5.51 (d, J=5.9 Hz, 1 H)

5

工程 61-2 : (2S)-2-アミノ-N, N-ジメチルプロパンアミド
トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 61-1 にて得られた化合物 3.
10 47 g を出発原料とし、表題化合物 8.71 g (粗体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 117([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1.31 (m, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 4.26 - 4.42 (m, 1 H), 8.10 (s, 3 H)

15 工程 61-3 : (2S)-2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ}-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 4.48 g、工程 6
20 1-2 にて得られた化合物 (16.0 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1.75 g (異性体 A、無色アモルファス)、1.64 g (異性体 B、無色粉末) 得た。

異性体 A : [α]_D²⁶ = +16.6° (c=0.223, CHCl₃)

25 MS (ESI pos.) m/z : 388([M+H]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.31 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.92 (s, 6 H), 3.54 (s, 3 H), 4.00 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.03 - 7.15 (m, 2 H), 7.26 - 7.37 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.99 - 8.08 (m, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{26} = -9.7^\circ$ ($c = 0.244$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 388 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 2.69 (s, 6 H), 3.11 - 3.19 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 6.73 - 6.82 (m, 2 H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.00 - 7.10 (m, 1 H), 7.21 (dd, $J=7.9, 2.2$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 7.88 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

工程 6 1 - 4 : ((2 S) - 2 - [(5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 6 1 - 3 にて得られた化合物 (異性体 B) 0.95 g を出発原料とし、表題化合物 1.06 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{26} = -11.9^\circ$ ($c = 0.216$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 664 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.28 (m, 4 H), 3.56 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.95 (m, 3 H), 7.01 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.80 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)

実施例 6 2

2 - [(5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチルアセトアミドの合成

工程 6 2 - 1 : [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバミン

酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、N-(tert-ブトキシカルボニル)-グリシン 3.94 g を出発原料とし、表題化合物 2.74 g (無色固体) を得た。

- 5 MS (ESI pos.) m/z : 223 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.46 (s, 9 H), 2.97 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 3.95 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 5.52 (s, 1 H)

工程 62-2 : 2-アミノ-N, N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ

- 10 酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 62-1 にて得られた化合物 1.58 g を出発原料とし、表題化合物 3.96 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 103 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.90 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.84

- 15 (q, J=5.7 Hz, 2 H), 8.06 (s, 3 H)

工程 62-3 : 2- { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N, N-ジメチルアセトアミドの合成

- 20 工程 4-2 同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.01 g、工程 62-2 にて得られた化合物 (7.81 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物 1.91 g (無色粉末) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 374 ([M+H]⁺)

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.86 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.41 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.72 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 1 H), 7.96 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H)

工程 6 2-4 : 2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
 5 N-ジメチルアセトアミドの合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 6 2-3 にて得られた化合物 1. 3 4
 g を出発原料とし、表題化合物 1. 9 0 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 650 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.72 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.09 (d,
 10 J=15.9 Hz, 1 H), 3.35 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.90 (s, 3
 H), 6.78 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.86 - 6.98 (m, 3 H), 7.05 (td,
 J=7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 7.88 - 7.94 (m, 2 H), 8.24
 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

15 実施例 6 3

((2 S, 3 S) -2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -
 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
 ル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミ
 ノ] -N, N, 3-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体) の合成

20 工程 6 3-1 : { (1 S, 2 S) -1- [(ジメチルアミノ) カルボニル]
 -2-メチルブチル} カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 6 0-1 と同様の操作により、N- (tert-ブトキシカルボニル)
 -L-イソロイシン 4. 0 0 g を出発原料とし、表題化合物 4. 8 6 g
 (無色油状) を得た。

25 MS (ESI pos.) m/z : 259 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.93 (d,
 J=6.8 Hz, 3 H), 1.02 - 1.22 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.47 - 1.61 (m, 1
 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 4.49 (dd,
 J=9.3, 6.8 Hz, 1 H), 5.19 - 5.32 (m, 1 H)

工程 6 3-2 : (2 S, 3 S) - 2-アミノ-N, N, 3-トリメチルペンタンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 6 0-2 と同様の操作により、工程 6 3-1 にて得られた化合物 4.

- 5 0 0 g を出発原料とし、表題化合物 9. 4 9 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 159([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.13 - 1.32 (m, 1 H), 1.46 - 1.62 (m, 1 H), 1.87 - 2.04 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H),

- 10 7.43 - 7.62 (m, 3 H)

工程 6 3-3 : (2 S, 3 S) - 2- { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ} -N, N, 3-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体、及び右旋

- 15 性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 3. 9 8 g、工程 6 3-2 にて得られた化合物 (1 5. 5 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1. 2 8 g (異性体 A、無

- 20 色粉末)、2. 6 0 g (異性体 B、無色粉末) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +15.5^\circ$ (c=0. 1 9 4, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 430([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 0.74 - 0.85 (m, 6 H), 1.02 - 1.16 (m, 1 H), 1.34 - 1.45 (m, 1 H), 1.58 - 1.72 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H),
25 2.56 (s, 3 H), 3.10 (dd, J=9.3, 6.2 Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 6.70 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.04 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.74 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -12.5^\circ$ (c=0. 1 9 4, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 430($[M+H]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 0.64 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.70 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.07 - 1.20 (m, 1 H), 1.31 - 1.41 (m, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H),
 5 3.43 (s, 3 H), 6.73 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J=8.2$, 1.1 Hz, 1 H), 7.08 (td, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 8.02 (dd, $J=7.8$, 1.7 Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

- 10 工程 6 3-4 : (2 S, 3 S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) アミノ] - N, N, 3-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体) の合成

- 15 実施例 2 と同様の操作により、工程 6 3-3 にて得られた化合物 (異性体 B) 2.23 g を出発原料とし、表題化合物 2.28 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -10.8^\circ$ ($c=0.199$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 684($[M+H]^+$)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 0.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.76 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 0.97 - 1.14 (m, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 1 H), 1.58 - 1.68 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H), 3.26 - 3.34 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 6.64 (dd, $J=8.2$, 0.9 Hz, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 3 H), 7.03 (td, $J=7.6$, 1.1 Hz, 1 H),
 25 7.19 - 7.33 (m, 2 H), 7.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J=7.8$, 1.7 Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H),

実施例 6 4

(2 S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 -

{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,
N-ジメチル-3-フェニルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

- 工程 64-1: [(1S)-1-ベンジル-2-(ジメチルアミノ)-2-
5 オキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、N-(tert-ブトキシカルボニル)-
L-フェニアラニン 5.00 g を出発原料とし、表題化合物 6.36
g (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 293 ([M+H]⁺)

- 10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.41 (s, 9 H), 2.62 (s, 3 H), 2.86 (s,
3 H), 2.87 - 3.07 (m, 2 H), 4.72 - 4.92 (m, 1 H), 5.36 - 5.50 (m, 1 H),
7.13 - 7.33 (m, 5 H)

- 工程 64-2: (2S)-2-アミノ-N, N-ジメチル-3-フェニルブ
15 ロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 64-1 にて得られた化合物 4.
92 g を出発原料とし、表題化合物 10.48 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 193 ([M+H]⁺)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.62 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 3.03 -
3.16 (m, 1 H), 3.17 - 3.28 (m, 1 H), 4.65 - 4.77 (m, 1 H), 7.11 - 7.23
(m, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 7.69 (s, 3 H)

- 工程 64-3: (2S)-2-{ [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニ
ル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミ
25 ノ }-N, N-ジメチル-3-フェニルプロパンアミド (左旋性異性体、及び
右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニ
ル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 3.90 g、工程 6
4-2 にて得られた化合物 (16.8 mmol、粗体) を出発原料として、表

題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1. 91 g (異性体A、無色粉末)、2. 99 g (異性体B、無色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +14.7^\circ$ ($c = 0.215$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 486 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 2.54 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.68 - 2.83 (m, 2 H), 2.87 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.80 - 3.93 (m, 1 H), 6.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.73 (td, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.83 - 6.88 (m, 1 H), 7.15 - 7.38 (m, 8 H), 10.40 (s, 1 H)

- 10 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -8.8^\circ$ ($c = 0.242$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 486 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2.29 (s, 3 H), 2.69 - 2.94 (m, 5 H), 3.26 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.67 - 3.79 (m, 1 H), 6.56 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.72 - 6.81 (m, 2 H), 6.95 - 7.05 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 3 H), 7.15 - 7.33 (m, 5 H), 7.89 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H)

- 工程64-4: (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチル-3-フェニルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成
- 20 実施例2と同様の操作により、工程64-3にて得られた化合物 (異性体B) 1. 59 g を出発原料とし、表題化合物 1. 89 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -14.7^\circ$ ($c = 0.233$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 718 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2.21 (dd, $J=12.8, 6.8$ Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.57 -

3.73 (m, 4 H), 6.44 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H),
6.79 - 6.88 (m, 2 H), 6.91 - 7.02 (m, 3 H), 7.14 - 7.30 (m, 5 H), 7.76
(dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=9.3 Hz,
1 H)

5

実施例 65

((2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 -
{ [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] - 3
10 -ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性
異性体) の合成

工程 65-1 : [(1S) - 2- (ジメチルアミノ) - 1- (ヒドロキシメ
チル) - 2-オキソエチル] カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、N- (tert-ブトキシカルボニル)
15 -L-セリン 3.90 g を出発原料とし、表題化合物 1.96 g (無色固
体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 255([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.45 (s, 9 H), 2.98 (s, 3 H), 3.13 (s,
3 H), 3.39 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H), 3.64 - 3.89 (m, 2 H), 4.60 - 4.74
20 (m, 1 H), 5.67 (d, J=7.5 Hz, 1 H)

工程 65-2 : (2S) - 2-アミノ-3-ヒドロキシ-N, N-ジメチル
プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 65-1 にて得られた化合物 1.
25 86 g を出発原料とし、表題化合物 4.60 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 133([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 2.89 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 3.56
- 3.65 (m, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.30 - 4.37 (m, 1 H), 8.09 (s,
3 H)

工程 65-3: (2S)-2-([5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロパンアミド (ジアステレオ異性

5 体混合物) の合成

工程 4-2 と同手法により、3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.04 g、工程 65-2 にて得られた化合物 (8.00 mmol、粗体) を出発原料として、表

題化合物のジアステレオ異性体混合物 1.87 g (無色アモルファス) を得

10 た。

MS (ESI pos.) m/z : 404 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.65 - 2.79 (m, 6 H), 2.95 and 3.02 (each m, 1 H), 3.23 - 3.83 (m, 6 H), 4.73 and 4.90 (each m, 1 H), 6.68 - 6.96 (m, 3 H), 6.99 - 7.11 (m, 1 H), 7.16 - 7.34 (m, 2 H), 7.94 and

15 8.05 (each dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.45 and 10.54 (each s, 1 H)

工程 65-4: (2S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 65-3 にて得られた化合物 0.88 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 0.649 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそ

25 れぞれ 140 mg (異性体 A, 無色アモルファス)、170 mg (異性体 B, 無色アモルファス) 得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{24} = +14.5^\circ$ (c=0.219, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 658 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.36 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.90

- (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 5 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.94 - 5.00 (m, 1 H), 6.85 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 2 H), 7.21 (dd, J=9.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.47 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H)
- 異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -10.3^\circ$ (c=0.211, CHCl₃)
- MS (ESI pos.) m/z : 658 ([M+H]⁺)
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 3.13 - 3.31 (m, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.77 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 2 H), 7.50 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

15 実施例 66

- (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチル-4-(メチルチオ)ブタンアミド (左旋性異性体) の合成
- 20 工程 66-1 : [(1S)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-(メチルチオ)プロピル]カルバミシ酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-メチオニン 4.00 g を出発原料とし、表題化合物 4.22 g (無色油状) を得た。

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 277 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (s, 9 H), 1.71 - 2.03 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.48 - 2.63 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 4.71 - 4.88 (m, 1 H), 5.39 - 5.50 (m, 1 H)

工程 66-2: (2S)-2-アミノ-N, N-ジメチル-4-(メチルチオ)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 66-1 にて得られた化合物 3.00 g を出発原料とし、表題化合物 6.38 g (粗体) を得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 177 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.08 - 2.20 (m, 5 H), 2.63 - 2.72 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 4.69 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 7.91 (s, 3 H)

10 工程 66-3: (2S)-2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ}-N, N-ジメチル-4-(メチルチオ)ブタンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.90 g、工程 66-2 にて得られた化合物 (7.48 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1.17 g (異性体 A、淡黄色アモルファス)、1.49 g (異性体 B、淡黄色アモルファス) 得た。
異性体 A: [α]_D²⁵ = +15.5° (c=0.240, CHCl₃)

20 MS (ESI pos.) m/z : 470 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.76 - 1.99 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.59 - 2.73 (m, 1 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 3.04 - 3.16 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.96 - 4.06 (m, 1 H), 6.65 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=8.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.01 - 7.15 (m, 2 H), 7.30 (td, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H)

異性体 B: [α]_D²⁵ = -11.5° (c=0.235, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 470 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.53 - 1.69 (m, 1 H), 1.69 - 1.88 (m,

- 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.57 - 2.77 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 3.33 (m, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.57 - 3.72 (m, 1 H), 6.74 - 6.84 (m, 2 H), 6.92 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 8.08 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H),
 5 8.99 (s, 1 H)

- 工程 66-4 : (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチル-4- (メチルチオ) プタンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 66-3 にて得られた化合物 (異性体 B) 1.19 g を出発原料とし、表題化合物 1.59 g (無色アモルファス) を得た。

- 15 $[\alpha]_D^{25} = -11.9^\circ$ ($c=0.227$, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 702 ([M+H]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.44 - 1.75 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.45 - 2.53 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.43 (s, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.65 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 20 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 3 H), 6.98 - 7.07 (m, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 2 H), 7.88 - 8.00 (m, 2 H), 8.32 - 8.39 (m, 1 H)

実施例 67

- (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N1, N1-ジメチルスクシンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

工程 67-1 : { (1S) - 3-アミノ-1- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -3-オキソプロピル } カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、(2S)-4-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸 3.00 g を出発原料とし、表題化合物 1.30 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 282([M+Na]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.43 (s, 9 H), 2.51 - 2.61 (m, 1 H), 2.62 - 2.74 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 4.92 - 5.09 (m, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 5.80 - 6.00 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H)

- 10 工程 67-2 : (2S)-2-アミノ-N1, N1-ジメチルスクシニアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 67-1 にて得られた化合物 1.00 g を出発原料とし、表題化合物 2.42 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 160([M+H]⁺)

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 2.40 - 2.56 (m, 1 H), 2.58 - 2.73 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 4.49 - 4.63 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.12 (s, 3 H)

- 20 工程 67-3 : (2S)-2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ}-N1, N1-ジメチルスクシニアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

- 25 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.08 g、工程 67-2 にて得られた化合物 (15.5 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物 576 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 453([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.23 - 2.57 (m, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 3 H), 2.76 - 2.86 (m, 3 H), 3.51 - 3.64 (m, 3 H), 3.77 - 4.19 (m, 1 H), 6.74 - 6.87 (m, 2 H), 6.95 - 7.17 (m, 3 H), 7.21 - 7.36 (m, 2 H), 7.74

- 7.97 (m, 1 H), 9.13 - 9.71 (m, 1 H)

工程 67-4: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N1,N1-ジメチルスクシニアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 67-3 にて得られた化合物 296 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド 204 mg を出発原料として、表題化合物 263 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 685([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.14 - 2.36 (m, 2 H), 2.53 and 2.75 (each s, 3 H), 2.69 and 2.97 (each s, 3 H), 3.20 and 3.59 (each s, 3 H), 3.82 - 3.95 (m, 4 H), 5.12 and 5.32 (each s, 1 H), 6.19 and 6.43 (each s, 1 H), 6.65 - 7.13 (m, 5 H), 7.21 - 7.37 (m, 2 H), 7.73 - 7.99 (m, 2 H), 8.21 and 8.35 (each d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例 68

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N1,N1-ジメチルペンタンジニアミド (左旋性異性体) の合成

工程 68-1: {(1S)-4-アミノ-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-オキソブチル}カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、(2S)-5-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸 3.00 g を出発原料とし、表題化合物 1.57 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 296([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.44 (s, 9 H), 1.62 - 1.78 (m, 1 H), 2.00 - 2.15 (m, 1 H), 2.22 - 2.45 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H) 4.62 (ddd, J=10.4, 8.1, 2.6 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 5.64 - 5.77 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H)

5

工程 68-2: (2S)-2-アミノ-N1, N1-ジメチルペンタンジアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 68-1 にて得られた化合物 1.00 g を出発原料とし、表題化合物 2.25 g (粗体) を得た。

10 MS (ESI pos.) m/z : 196 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1.72 - 2.42 (m, 4 H), 2.81 - 3.09 (m, 6 H), 4.30 - 4.56 (m, 1 H), 6.85 - 8.24 (m, 5 H)

15 工程 68-3: (2S)-2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ}-N1, N1-ジメチルペンタンジアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

20 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.03 g、工程 68-2 にて得られた化合物 (3.66 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 168 mg (異性体 A、無色アモルファス)、204 mg (異性体 B、無色アモルファス) を得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +11.8^\circ$ (c=0.250, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 467 ([M+Na]⁺)

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.44 - 1.60 (m, 1 H), 1.82 - 1.99 (m, 1 H), 2.22 - 2.34 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.85 - 3.00 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.83 - 4.06 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.61 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.98 - 7.12 (m, 3 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.75 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H),

10.98 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{28} = -111^\circ$ ($c = 0.184$, MeOH)

MS (ESI pos.) m/z : 467 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1.33 - 1.47 (m, 1 H), 1.47 - 1.61 (m, 1 H), 2.09 - 2.31 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.22 - 3.39 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 6.59 (s, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 2 H), 6.89 (dd, $J=8.2, 0.9$ Hz, 1 H), 7.07 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.36 (m, 3 H), 8.04 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 10.43 (s, 1 H)

10 工程 68-4 : (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N1,N1-ジメチルペンタンジアミド (左旋性異性体)

実施例 2 と同様の操作により、工程 68-3 にて得られた化合物 (異性体

15 B) 88 mg を出発原料とし、表題化合物 80 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{27} = -141^\circ$ ($c = 0.187$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 721 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1.44 - 1.81 (m, 2 H), 2.19 - 2.29 (m, 1 H), 2.32 - 2.47 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 5.14 (s, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 6.61 - 6.71 (m, 1 H), 6.80 - 6.95 (m, 3 H), 6.96 - 7.08 (m, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

25

実施例 69

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,

N, N', N' -テトラメチルスクシンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 69-1: { (1S) - 3- (ジメチルアミノ) - 1- [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 3-オキソプロピル } カルバミン酸 tert-ブチルの合成

- 5 工程 6-1a と同手法により、N- (tert-ブトキシカルボニル) - L-アスパラギン酸 4.00 g を出発原料として、表題化合物 3.09 g (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 288 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.43 (s, 9 H), 2.63 (dd, J=16.2, 3.9 Hz, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.93 - 2.99 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 4.97 - 5.11 (m, 1 H), 5.26 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

工程 69-2: (2S) - 2-アミノ-N, N, N', N' -テトラメチルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

- 15 工程 60-2 と同様の操作により、工程 69-1 にて得られた化合物 2.00 g を出発原料とし、表題化合物 5.34 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 188 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.89 - 2.94 (m, 4 H), 2.96 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 4.49 - 4.60 (m, 1 H), 8.06 (s, 3 H)

- 工程 69-3: (2S) - 2- { [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N, N, N', N' -テトラメチルスクシンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.95 g、工程 69-2 にて得られた化合物 (6.96 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0.92 g (異性体 A: 無

色粉末)、1.48 g (異性体B:無色粉末)得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +13.9^\circ$ ($c = 0.204$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 481 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.49 (dd, $J=14.5, 5.4$ Hz, 1 H), 2.76
5 (dd, $J=14.6, 7.8$ Hz, 1 H), 2.88 (s, 6 H), 3.03 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H),
3.56 (s, 3 H), 4.28 (dd, $J=7.5, 5.5$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H),
6.79 (dd, $J=8.2, 1.0$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.12 (m,
2 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 7.82 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1
H)

10 異性体B: $[\alpha]_D^{27} = -9.5^\circ$ ($c = 0.222$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 481 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.27 - 2.39 (m, 1 H), 2.43 - 2.48
(m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H),
3.11 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 6.71 (d,
15 $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.79 - 6.93 (m, 2 H), 7.04 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H),
7.18 - 7.33 (m, 2 H), 7.92 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

工程69-4: (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニ
ル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
20 ホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) ア
ミノ] -N, N, N', N' -テトラメチルスクシンアミド (左旋性異性体)
の合成

実施例2と同様の操作により、工程69-3にて得られた化合物 (異性体
B) 0.72 g を出発原料とし、表題化合物 0.99 g (無色アモルファ
25 ス) を得た。

$[\alpha]_D^{27} = -9.8^\circ$ ($c = 0.211$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 713 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.37 - 2.54 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H),
2.89 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.89 (s, 3

H), 3.98 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.82 - 6.94 (m, 3 H), 7.01 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 2 H), 7.84 - 7.96 (m, 2 H), 8.30 - 8.40 (m, 1 H)

5 実施例 70

(2 S) - 2 - [(5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ] - N, N, N' - テトラメチルペンタンジアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 工程 70-1: { (1 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 4 - オキソブチル} カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 69-1 と同様の操作により、N - (tert-ブトキシカルボニル) - L-グルタミン酸 4.00 g を出発原料とし、表題化合物 3.21 g

- 15 (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 302 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (s, 9 H), 1.56 - 1.71 (m, 1 H), 2.08 - 2.22 (m, 1 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 2.45 - 2.60 (m, 1 H), 2.94 - 2.97 (m, 6 H), 2.98 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 4.57 - 4.71 (m, 1 H),

- 20 5.52 (d, J=8.2 Hz, 1 H)

工程 70-2: (2 S) - 2 - アミノ - N, N, N' , N' - テトラメチルペンタンジアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 70-1 にて得られた化合物 1.

- 25 70 g を出発原料とし、表題化合物 4.23 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 202 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.71 - 1.89 (m, 1 H), 1.90 - 2.04 (m, 1 H), 2.37 - 2.49 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 4.29 - 4.41 (m, 1 H), 8.10 (s, 3 H)

- 工程70-3: (2S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ-N,N,N',N'-テトラメチルペンタンジアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程4-2と同手法により、3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.58g、工程70-2にて得られた化合物 (5.64mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0.64g (異性体A、無色粉末)、1.14g (異性体B、無色粉末) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +16.3^\circ$ ($c=0.196$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 495 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.27 - 1.42 (m, 1H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 2.19 - 2.33 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.67 - 2.78 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 6.72 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.71 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 10.48 (s, 1H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -9.1^\circ$ ($c=0.209$, CHCl_3)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.43 - 1.58 (m, 1H), 1.74 - 1.86 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 1H), 2.64 - 2.78 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.52 - 3.61 (m, 2H), 6.71 - 6.86 (m, 3H), 7.01 - 7.17 (m, 2H), 7.22 - 7.36 (m, 1H), 8.06 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)

工程70-4: (2S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)ア

ミノ] -N, N, N', N' -テトラメチルペンタンジアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 同様の操作により、工程 70-3 にて得られた化合物 (異性体 B)

0.50 g を出発原料とし、表題化合物 721 mg (無色アモルファス) を

5 得た。

$[\alpha]_D^{25} = -13.6^\circ$ ($c = 0.185$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 727 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.40 - 1.54 (m, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.32 (m, 1 H), 2.49 - 2.65 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.99 - 3.03 (m, 9 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 7.04 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 2 H), 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)

15

実施例 71

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1-
[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (メチル) ア
20 ミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 71-1: [(1S) - 2- (ジメチルアミノ) -1-メチル-2-オ
キシエチル] メチルカルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、N- (tert-ブトキシカルボニル)
-N-メチル-L-アラニン 2.50 g を出発原料とし、表題化合物 2.

25 70 g (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 253 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 2.74 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 4.77 - 5.18 (m, 1 H)

工程 7 1-2 : (2S)-N, N-ジメチル-2-(メチルアミノ)プロパン
アミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 6 0-2 と同様の操作により、工程 7 1-1 にて得られた化合物 1.
3 5 g を出発原料とし、表題化合物 2. 9 4 g (粗体)を得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 131([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.90 (s, 3
H), 3.01 (s, 3 H), 4.27 - 4.43 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H)

工程 7 1-3 : (2S)-2-[[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニ
10 ル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] (メチ
ル) アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性
異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニ
15 ル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1. 6 4 g、工程 7
1-2 にて得られた化合物 (5. 8 6 mmol、粗体) を出発原料として、表
題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0. 9 0 g (異性体 A、無
色アモルファス)、1. 4 1 g (異性体 B、無色アモルファス) 得た。

異性体 A : [α]_D²⁵ = +10.2° (c=0. 176, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 402([M+H]⁺)

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.15 - 1.35 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H),
2.88 - 3.04 (m, 5 H), 3.56 (s, 3 H), 3.82 - 4.00 (m, 1 H), 6.76 - 6.90
(m, 3 H), 6.97 - 7.20 (m, 2 H), 7.21 - 7.33 (m, 1 H), 7.76 - 7.98 (m,
1 H), 8.39 (s, 1 H)

異性体 B : [α]_D²⁵ = -10.6° (c=0. 220, CHCl₃)

25 MS (ESI pos.) m/z : 402([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.23 - 1.32 (m, 3 H), 2.50 - 2.68 (m,
6 H), 2.83 - 2.98 (m, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 4.25 - 4.40 (m, 1 H), 6.72
- 6.93 (m, 3 H), 6.97 - 7.19 (m, 2 H), 7.22 - 7.34 (m, 1 H), 7.77 -
7.96 (m, 1 H), 8.21 - 8.39 (m, 1 H)

工程 71-4 : (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)

- 5 (メチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 71-3 にて得られた化合物 (異性体 B) 0.66 g を出発原料とし、表題化合物 0.77 g (無色アモルファス) を得た。

- 10 $[\alpha]_D^{27} = -176^\circ$ ($c=0.190$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 656 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 0.71 - 1.01 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.18 -

- 15 4.34 (m, 1 H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.86 - 7.03 (m, 4 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)

実施例 72

- (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] - 3- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

- 25 工程 72-1 : [(1S) - 2- (ジメチルアミノ) - 1- (1H-インドール-3-イルメチル) - 2-オキソエチル] カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-トリプトファン 4.00 g を出発原料とし、表題化合物 4.08 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 354($[M+Na]^+$)

- 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1.43 (s, 9 H), 2.53 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.07 – 3.23 (m, 2 H), 4.85 – 5.01 (m, 1 H), 5.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.06 – 7.23 (m, 2 H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H)

工程 7 2 – 2 : (2 S) – 2 – アミノ – 3 – (1 H – インドール – 3 – イル) – N, N – ジメチルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

- 工程 6 0 – 2 と同様の操作により、工程 7 2 – 1 にて得られた化合物 2. 5 0 g を出発原料とし、表題化合物 5. 4 7 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 232($[M+H]^+$)

- 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 2.85 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.21 – 3.40 (m, 2 H), 4.64 – 4.78 (m, 1 H), 7.08 – 7.28 (m, 3 H), 7.34 – 7.41 (m, 2 H), 7.42 – 7.68 (m, 3 H), 8.40 (s, 1 H)

15

工程 7 2 – 3 : (2 S) – 2 – { [5 – クロロ – 3 – (2 – メトキシフェニル) – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル] アミノ } – 3 – (1 H – インドール – 3 – イル) – N, N – ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 20 工程 4 – 2 と同手法により、3, 5 – ジクロロ – 3 – (2 – メトキシフェニル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – インドール – 2 – オン 2. 0 2 g、及び工程 7 2 – 2 にて得られた化合物 (7. 5 4 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0. 9 6 g (異性体 A、無色固体)、1. 6 4 g (異性体 B、淡茶褐色アモルファス) 得た。

- 25 異性体 A : $[\alpha]_D^{24} = +12.0^\circ$ ($c=0.152$, MeOH)

MS (ESI pos.) m/z : 525($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm); 2.40 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.90 – 2.97 (m, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.87 – 3.98 (m, 1 H), 6.66 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.71 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.86

(dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.90 - 6.98 (m, 1 H), 7.06 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.10 - 7.26 (m, 3 H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 10.83 - 10.89 (m, 1 H)

5 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -9.7^\circ$ (c=0.223, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 525 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 2.07 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.77 - 2.85 (m, 2 H), 3.21 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.46 - 3.57 (m, 1 H), 6.60 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.83 - 10 6.92 (m, 2 H), 6.95 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.97 - 7.11 (m, 3 H), 7.21 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 7.93 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 10.76 (d, J=1.6 Hz, 1 H)

工程 72-4: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同様の操作により、工程 72-3 にて得られた化合物 (異性体 20 B) 0.76 g を出発原料とし、表題化合物 0.70 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.4^\circ$ (c=0.230, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 779 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 2.16 (s, 3 H), 2.52 - 2.62 (m, 1 H), 25 2.65 (s, 3 H), 2.67 - 2.77 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 3.41 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 6.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.78 - 6.87 (m, 1 H), 6.88 - 7.07 (m, 4 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 4 H), 7.41 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 10.78 (d, J=2.0 Hz,

1 H)

実施例 7 3

- 5 (2 S) - 2 - [(5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 -
 { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } -
 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ] - N,
 N - ジメチル - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパンアミド (左旋
 性異性体) の合成

- 10 工程 7 3 - 1 : [(1 S) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 -
 (1, 3 - チアゾール - 4 - イルメチル) エチル] カルバミン酸 tert -
 プチルの合成

工程 6 0 - 1 と同様の操作により、N - (tert - ブトキシルカルボニル)
 - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - L - アラニン 2.98 g を出発
 原料とし、表題化合物 3.42 g (無色固体) を得た。

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 322 ([M+Na]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (s, 9 H), 2.93 (s, 3 H), 2.99 (s,
 3 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 4.95 - 5.06 (m, 1 H),
 5.47 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=1.9 Hz, 1
 H)

20

工程 7 3 - 2 : (2 S) - 2 - アミノ - N, N - ジメチル - 3 - (1, 3 -
 チアゾール - 4 - イル) プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 6 0 - 2 と同様の操作により、工程 7 3 - 1 にて得られた化合物 2.
 00 g を出発原料とし、表題化合物 5.28 g (粗体) を得た。

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 200 ([M+H]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.84 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.20
 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 4.58 - 4.72 (m, 1 H), 7.52 (d, J=1.9 Hz, 1 H),
 8.19 (s, 3 H), 9.12 (d, J=2.0 Hz, 1 H)

工程 7 3-3: (2S)-2-〔(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-N, N-ジメチル-3-(1, 3-チアゾール-4-イル) プロパンアミド 8 左旋性異性体、右旋性異性体) の合成

- 5 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1. 87 g、工程 7 3-2 にて得られた化合物 (6. 68 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0. 71 g (異性体 A、無色粉末)、1. 29 g (異性体 B、無色アモルファス) 得た。

- 10 異性体 A: $[\alpha]_D^{27} = +9.3^\circ$ ($c = 0.205$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 471 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.69 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.80 - 2.88 (m, 2 H), 2.95 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 6.61 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.66 - 6.74 (m, 1 H), 6.78 - 6.88 (m, 2 H), 7.13 - 7.26 (m, 3 H), 7.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H)

異性体 B: $[\alpha]_D^{27} = -7.2^\circ$ ($c = 0.201$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 471 ($[M+H]^+$)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.61 - 2.88 (m, 8 H), 3.38 (s, 3 H), 3.55 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 6.03 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.75 - 6.91 (m, 2 H), 6.94 - 7.04 (m, 1 H), 7.11 - 7.32 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H)

- 25 工程 7 3-4: (2S)-2-〔(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-〔(4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-N, N-ジメチル-3-(1, 3-チアゾール-4-イル) プロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 7 3-3 にて得られた化合物 (異性体

B) 0.79 g を出発原料とし、表題化合物 0.87 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{27} = -10.2^\circ$ ($c = 0.216$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 747 ($[M+Na]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.69 – 2.90 (m, 5 H), 2.98 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.47 – 3.71 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1 H), 6.83 – 6.92 (m, 2 H), 6.95 – 7.05 (m, 1 H), 7.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.14 – 7.30 (m, 2 H), 7.80 – 7.94 (m, 2 H), 8.37 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)

10

実施例 74

(2S) – 2 – [(5-クロロ-3 – (2-メトキシフェニル) – 1 – { [4-メトキシ-2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] – N,

- 15 N-ジメチルブタンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 74-1 : (2S) – 2 – [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブタン酸の合成

- (2S) – 2 – アミノブタン酸 3.00 g を 2 mol/L NaOH 水溶液 (30 ml) に溶解し、THF (10 ml) 及び Boc_2O (25 ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。EtOAc を加えて分液し、水層を 1 mol/L 塩酸により pH を 2 に調整した後、これを EtOAc より抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 4.50 g を得た。本化合物は精製することなく次の反応に用いた。

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 226 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.65 – 1.82 (m, 1 H), 1.84 – 2.01 (m, 1 H), 4.20 – 4.34 (m, 1 H), 5.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H)

工程 7 4 - 2 : { (1 S) - 1 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] プロピル } カルバミン酸 tert - ブチルの合成

工程 6 0 - 1 と同様の操作により、工程 7 4 - 1 で得られた化合物 3 . 3 9 g を出発原料とし、表題化合物 3 . 5 0 g (無色油状) を得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 253 ([M + Na] ⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.47 - 1.84 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 4.49 - 4.64 (m, 1 H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)

10 工程 7 4 - 3 : (2 S) - 2 - アミノ - N, N - ジメチルブタンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 6 0 - 2 と同様の操作により、工程 7 4 - 2 にて得られた化合物 2 . 0 8 g を出発原料とし、表題化合物 4 . 1 4 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 131 ([M + H] ⁺)

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.81 - 2.03 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 4.39 - 4.50 (m, 1 H), 7.72 (s, 3 H)

20 工程 7 4 - 4 : (2 S) - 2 - { [5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルブタンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4 - 2 と同手法により、3, 5 - ジクロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン 2 . 4 2 g、工程 7 4 - 3 にて得られた化合物 (9 . 0 3 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1 . 1 1 g (異性体 A、無色粉末)、1 . 7 7 g (異性体 B、無色粉末) 得た。

異性体 A : [α] _D²⁷ = + 1 4 2 ° (c = 0 . 2 3 5, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 402 ([M + H] ⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.41 - 1.64 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.01 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 6.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 1 H), 7.19 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 1 H), 7.90 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)

異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ (c=0.223, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z: 402([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.24 - 1.38 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.03 - 3.11 (m, 1 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 6.77 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 1 H), 6.90 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 1 H), 7.23 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 7.99 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

15

工程 74-5: (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] - N, N-ジメチルプタンアミド (左旋性異性体) の合成

- 20 実施例 2 と同様の操作により、工程 74-4 にて得られた化合物 (異性体 B) 0.80 g を出発原料とし、表題化合物 1.08 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -15.4^\circ$ (c=0.214, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z: 678([M+Na]⁺)

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.70 - 0.78 (m, 3 H), 1.22 - 1.34 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.16 - 3.37 (m, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 6.68 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.83 - 6.95 (m, 3 H), 6.96 - 7.07 (m, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 2 H), 7.86 - 8.00 (m, 2 H), 8.36 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

実施例 75

- 1- [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミドの合成

工程 75-1: 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成

- 工程 74-1 と同様の操作により、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 3.00 g を出発原料とし、表題化合物 1.12 g (無色固体) を得た。
 MS (ESI pos.) m/z : 266([M+Na]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.22 - 1.52 (m, 11 H), 1.56 - 1.72 (m, 4 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 1.95 - 2.08 (m, 2 H), 4.80 (s, 1 H)

- 15 工程 75-2: {1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバミン酸 tert-ブチルの合成

- 工程 60-1 と同様の操作により、工程 75-1 で得られた化合物 1.06 g を出発原料とし、表題化合物 0.78 g (無色アモルファス) を得た。
 MS (ESI pos.) m/z : 293([M+Na]⁺)
 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.17 - 1.51 (m, 12 H), 1.53 - 1.78 (m, 3 H), 1.81 - 2.05 (m, 4 H), 3.05 (s, 6 H), 4.74 - 5.02 (m, 1 H)

工程 75-3: 1-アミノ-N,N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の合成

- 25 工程 60-2 と同様の操作により、工程 75-2 にて得られた化合物 0.69 g を出発原料とし、表題化合物 1.17 g (粗体) を得た。
 MS (ESI pos.) m/z : 171([M+H]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.23 - 1.41 (m, 1 H), 1.49 - 1.71 (m, 2 H), 1.83 - 2.08 (m 5 H), 2.11 - 2.28 (m, 2 H), 3.15 (s, 6 H), 7.70

(s, 3 H)

- 工程 75-4 : 1- { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-
オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N, N-
5 ジメチルシクロヘキサノカルボキサミドの合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 0.72 g、工程 75-3 にて得られた化合物 (2.55 mmol、粗体) を出発原料として、表
題化合物 0.24 g (淡黄色固体) を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 442 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.13 - 1.30 (m, 3 H), 1.36 - 1.60 (m, 4 H), 2.22 - 2.36 (m, 1 H), 2.38 - 2.53 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 6.70 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.75 - 6.83 (m, 2 H), 7.04 (td, J=7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.24 -
15 7.32 (m, 1 H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H)

- 工程 75-5 : 1- [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-
{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N,
20 N-ジメチルシクロヘキサノカルボキサミドの合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 75-4 にて得られた化合物 142 mg を出発原料とし、表題化合物 133 mg (無色粉末) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 696 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.54 - 0.68 (m, 1 H), 0.79 - 1.01
25 (m, 3 H), 1.20 - 1.56 (m, 4 H), 1.75 - 1.84 (m, 1 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 3.13 (s, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.82 - 6.90 (m, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 2 H), 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 7.41 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例 76

- 1- [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルシクロペンタンカルボキサミドの合成

工程 76-1: 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸の合成

- 工程 74-1 と同様の操作により、1-アミノシクロペンタンカルボン酸 3.00 g を出発原料とし、表題化合物 1.19 g (無色固体) を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 252([M+Na]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.45 (s, 9 H), 1.79 (m, 4 H), 1.95 (m, 2 H), 2.20 - 2.37 (m, 2 H), 4.94 (s, 1 H)

- 15 工程 76-2: {1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロペンチル}カルバミン酸 tert-ブチルの合成

- 工程 60-1 と同様の操作により、工程 76-1 で得られた化合物 1.13 g を出発原料とし、表題化合物 0.96 g (無色アモルファス) を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 279([M+Na]⁺)
20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.42 (s, 9 H), 1.63 - 1.87 (m, 6 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H), 3.03 (s, 6 H), 4.75 - 5.43 (m, 1 H)

工程 76-3: 1-アミノ-N,N-ジメチルシクロペンタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の合成

- 25 工程 60-2 と同様の操作により、工程 76-2 にて得られた化合物 0.74 g を出発原料とし、表題化合物 1.09 g (粗体) を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 157([M+H]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.95 - 2.24 (m, 6 H), 2.26 - 2.42 (m, 2 H), 3.03 (s, 6 H), 7.65 (s, 3 H)

工程 76-4 : 1 - { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N, N-ジメチルシクロペンタンカルボキサミドの合成

- 5 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 0.81 g、工程 76-3 にて得られた化合物 (2.89 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物 0.27 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 450([M+Na]⁺)

- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.20 - 1.39 (m, 2 H), 1.45 - 1.66 (m, 3 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 3.06 (s, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 6.48 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.04 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 8.09 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

- 工程 76-5 : 1 - [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチルシクロペンタンカルボキサミドの合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 76-4 にて得られた化合物 176 mg を出発原料とし、表題化合物 165 mg (無色粉末) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 682([M+H]⁺)

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.75 - 0.90 (m, 1 H), 0.95 - 1.30 (m, 3 H), 1.33 - 1.49 (m, 1 H), 1.83 - 2.04 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 3 H), 3.54 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 6.58 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 2 H), 7.22 - 7.35 (m, 2 H), 7.40 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例 77

- (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-
 { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル } -
 5 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -3
 - (1H-イミダゾール-4-イル) -N, N-ジメチルプロパンアミド (左
 旋性異性体) の合成

- 工程 77-1: [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-(1H-イミダ
 ゴール-4-イルメチル)-2-オキソエチル] カルバミン酸 tert-ブ
 10 チルの合成

工程 60-1 と同様の操作により、(2S)-2-[(tert-ブトキシ
 カルボニル) アミノ] -3-(1H-イミダゾール-4-イル) プロパン酸
 2.50 g を出発原料とし、表題化合物 1.98 g (無色アモルファス) を
 得た。

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 283 ([M+H]⁺)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (s, 9 H), 2.89 - 3.09 (m, 8 H),
 4.77 - 4.88 (m, 1 H), 5.48 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=0.9 Hz, 1 H),
 7.55 (d, J=0.9 Hz, 1 H)

- 20 工程 77-2: (2S)-2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イ
 ル)-N, N-ジメチルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 60-2 と同様の操作により、工程 77-1 にて得られた化合物 1.
 49 g を出発原料とし、表題化合物 3.71 g (粗体) を得た。

- MS (ESI pos.) m/z : 183 ([M+H]⁺)
 25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.90 (s, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 4 H),
 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 4.56 - 4.69 (m, 1 H), 7.46 (d, J=0.9 Hz, 1 H),
 8.26 (s, 3 H), 9.06 (d, J=1.4 Hz, 1 H)

工程 77-3: (2S)-2-{ [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニ

ル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ} - 3- (1H-イミダゾール-4-イル) - N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1. 48 g、工程 77-2 にて得られた化合物 (5. 28 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0. 57 g (異性体 A、無色粉末)、0. 88 g (異性体 B、無色粉末) 得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{24} = +11.7^\circ$ ($c = 0.177$, MeOH)

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 454 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm): 2.66 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.77 - 2.83 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.98 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.83 - 6.97 (m, 4 H), 7.16 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 1 H), 7.57 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H)

- 15 異性体 B: $[\alpha]_D^{27} = -10.5^\circ$ ($c = 0.229$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 454 ($[M+H]^+$)

- 1H -NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm): 2.59 - 2.78 (m, 5 H), 2.83 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.49 - 3.56 (m, 1 H), 6.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.80 - 6.90 (m, 3 H), 7.04 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 1 H), 7.53 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 8.03 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H)

- 工程 77-4: 4- [(2S) - 2- { [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ} - 3- (ジメチルアミノ) - 3-オキソプロピル] - 1H-イミダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (左旋性異性体) の合成

工程 77-3 で得られた化合物 (異性体 B) 300 mg の THF (5 ml) 溶液に (Boc)₂O (0.17 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。ヘキサンを加え、析出した結晶を濾取し、これをカラムクロマトグラフィー (シ

リカゲル60、移動相：CHCl₃/MeOH=9/1；v/v）に付し、表題化合物 283mg（無色アモルファス）を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -6.2^\circ$ ($c=0.252$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 554 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.61 (s, 9 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.40 - 3.56 (m, 4 H), 3.60 - 3.77 (m, 1 H), 6.46 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.72 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 6.94 - 7.13 (m, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)

10

工程77-5：4-[(2S) -2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) -1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -3-(ジメチルアミノ) -3-オキソプロピル] -1H-イ

- 15 ミダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル（左旋性異性体）の合成

実施例2と同様の操作により、工程77-4にて得られた化合物 200mgを出発原料とし、表題化合物 218mg（無色アモルファス）を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -10.2^\circ$ ($c=0.183$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 830 ([M+H]⁺)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.60 (s, 9 H), 2.47 - 2.55 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.48 - 3.65 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.28 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 3 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.99 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.31 - 8.42 (m, 1 H)

25

工程77-6：(2S) -2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) -1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -3-(1H-イミダゾール-4-イル) -N, N-ジメチルプロパン

アミド (左旋性異性体) の合成

氷冷下、77-5にて得られた化合物 122mgに4mol/L 塩酸/EtOAc溶液(4ml)を加え、氷冷下30分攪拌し、その後室温で2時間攪拌した。氷冷した後、飽和 K_2CO_3 水溶液を加え、攪拌した。飽和 K_2CO_3 水溶液及びEtOAcを加えて分液し、水層をEtOAcにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄の後、 Na_2SO_4 で乾燥、乾燥剤の濾別、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、移動相: $CHCl_3$ /アセトン=2/1; v/v)に付し、表題化合物 57mg (無色粉末)を得た。

10 $[\alpha]_D^{27} = -129^\circ$ ($c=0.104$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 708 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 2.47 - 2.71 (m, 5 H), 2.93 (s, 3 H), 3.17 - 3.36 (m, 4 H), 3.69 - 3.87 (m, 4 H), 6.54 - 6.62 (m, 1 H), 6.67 - 6.76 (m, 2 H), 6.77 - 6.87 (m, 2 H), 6.92 - 7.04 (m, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.76 (m, 1 H), 7.90 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)

実施例78

20 [(5S)-5-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-6-(ジメチルアミノ)-6-オキソヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程78-1: N^2 -[(ベンジルオキシ)カルボニル]- N^6 -(tert-ブトキシカルボニル)-N, N-ジメチル-L-リシンアミドの合成

25 工程60-1と同様の操作により、(2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキサミン酸 4.00gを出発原料とし、表題化合物 4.65g (無色油状)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 430 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1.29 - 1.64 (m, 15 H), 2.96 (s, 3 H), 3.05 - 3.13 (m, 5 H), 4.55 - 4.72 (m, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 5.70 (d, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 5 H)

5

工程 78-2 : [(5S) - 5-アミノ-6- (ジメチルアミノ) - 6-オキシノヘキシル] カルバミン酸 tert-ブチルの合成

窒素雰囲気下、工程 78-1 で得られた化合物 2.75 g の EtOH (30 ml) 溶液にパラジウム-活性炭素 (Pd 10%, 0.30 g) を加え、
10 反応系内を水素ガスで置換した。室温で 2 時間攪拌した後、反応液をろ過し、溶媒を減圧濾去し、残渣 1.97 g (淡黄色油状) を得た。本化合物は精製することなく次の反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 274 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1.28 - 1.67 (m, 15 H), 2.92 - 3.20 (m, 9 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H)

15

工程 78-3 : [(5S) - 5- { [5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } - 6- (ジメチルアミノ) - 6-オキシノヘキシル] カルバミン酸 tert-ブチル (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.73 g、工程 78-2 にて得られた化合物 (6.76 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0.90 g (異性体 A、無色アモルファス)、1.69 g (異性体 B、無色アモルファス) を得た。

25

異性体 A : $[\alpha]_D^{27} = +11.4^\circ$ ($c = 0.193$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 545 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1.36 - 1.67 (m, 15 H), 2.86 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 3.11 - 3.22 (m, 2 H), 3.54 (s, 3

H), 3.80 - 3.93 (m, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 6.64 (d, J=8.24 Hz, 1 H),
6.81 (dd, J=8.24, 0.93 Hz, 1 H), 6.85 - 6.94 (m, 1 H), 7.00 - 7.16 (m,
2 H), 7.21 - 7.36 (m, 1 H), 8.05 (dd, J=7.77, 1.55 Hz, 1 H), 8.47 (s,
1 H)

5 異性体B: $[\alpha]_D^{27} = -11.9^\circ$ (c=0.203, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 567 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.27 - 1.59 (m, 15 H), 2.67 (s, 3 H),
2.87 (s, 3 H), 3.02 - 3.15 (m, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 3.37 - 3.57 (m, 4
H), 4.64 (m, 1 H), 6.71 - 6.85 (m, 2 H), 6.91 (d, J=2.18 Hz, 1 H),

10 7.00 - 7.11 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=8.24, 2.18 Hz, 1 H), 7.23 - 7.37 (m,
1 H), 8.04 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H)

工程78-4: [(5S)-5-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェ
ニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ス
15 ルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
アミノ]-6-(ジメチルアミノ)-6-オキソヘキシル]カルバミン酸 t
e r t-ブチル (左旋性異性体) の合成

実施例2と同様の操作により、工程78-3にて得られた化合物 (異性体
B) 0.74 g を出発原料とし、表題化合物 860 mg (無色アモルファ
20 ス) を得た。

$[\alpha]_D^{27} = -11.7^\circ$ (c=0.208, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 799 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10 - 1.40 (m, 6 H), 1.43 (s, 9 H),
2.72 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H),

25 3.26 - 3.39 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.53 (m, 1 H), 6.66 (dd, J=8.2,
0.9 Hz, 1 H), 6.85 - 6.96 (m, 3 H), 7.02 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1 H),
7.19 - 7.35 (m, 2 H), 7.86 - 8.00 (m, 2 H), 8.36 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-
 { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-
 -オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (2-ヒドロキシ
 エチル) アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合

5 成

工程79-1: [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-オ
 キソエチル]カルバミン酸ベンジルの合成

工程60-1と同様の操作により、N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]
 -L-アラニン 3.00gを出発原料とし、表題化合物 3.38g (無色

10 油状)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 273([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.97 (s, 3
 H), 3.06 (s, 3 H), 4.62 - 4.74 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.76 - 5.88 (m,
 1 H), 7.25 - 7.39 (m, 5 H)

15

工程79-2: [2-(ベンジルオキシ)エチル] [(1S)-2-(ジ
 メチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸ベンジルの合
 成

窒素雰囲気下、工程79-1で得られた化合物 2.78gのDMF (30
 20 ml)溶液を氷冷し、NaH 0.66gを加えた。室温で1時間撹拌した後、
 [(2-ブロモエトキシ)メチル]ベンゼン 3.58gを加えた。室温で2
 時間撹拌した後、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、飽和食
 塩水にて洗浄し、MgSO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下
 留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動
 25 相: n-ヘキサン/EtOAc=2/3; v/v)により精製し、表題化合物
 3.22g (淡黄色油状)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 385([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.31 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.71 - 3.04 (m, 6 H), 3.40 - 3.66 (m, 4 H), 4.38 - 4.54 (m, 2 H), 4.84 - 5.24 (m, 3 H), 7.22 - 7.39 (m, 10 H)

- 5 工程 79-3 : (2S)-2-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミドの合成

窒素雰囲気下、工程 79-2 で得られた化合物 2.75 g の EtOH (30 ml) 溶液にパラジウム-活性炭素 (Pd 10%, 0.30 g) を加え、反応系内を水素ガスで置換した。45℃で24時間攪拌した後、反応液をろ過し、溶媒を減圧濾去した。得られた残渣の EtOH (30 ml) 溶液にパラジウム-活性炭素 (Pd 10%, 0.30 g) を加え、再度反応系を水素ガスで置換した。45℃で1日間攪拌した後、反応液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : CHCl₃/MeOH=9/1~4/1 ; v/v) により精製し、表題化合物 734 mg (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 161 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.23 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.41 - 2.53 (m, 2 H), 2.61 (ddd, J=12.4, 6.8, 4.6 Hz, 1 H), 2.74 (ddd, J=12.5, 5.4, 4.0 Hz, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 3 H)

20

工程 79-4 : (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 25 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.17 g、工程 79-3 にて得られた化合物 (4.18 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0.92 g (異性体A、無色固体)、0.66 g (異性体B、無色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{27} = -18.9^\circ$ ($c = 0.247$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 432 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.18 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.67 – 2.77 (m, 4 H), 2.88 – 3.03 (m, 1 H), 3.15 – 3.31 (m, 2 H),
 5 3.51 (s, 3 H), 4.34 – 4.49 (m, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 6.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.86 – 6.91 (m, 1 H), 6.96 (dd, $J=8.2, 0.9$ Hz, 1 H), 7.02 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.15 – 7.22 (m, 1 H), 7.25 – 7.33 (m, 1 H), 7.52 – 7.62 (m, 1 H), 10.54 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{27} = +18.2^\circ$ ($c = 0.205$, CHCl_3)

10 MS (ESI pos.) m/z : 432 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.21 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 2.66 – 2.78 (m, 8 H), 2.98 – 3.29 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.68 – 3.89 (m, 1 H), 4.71 – 4.79 (m, 1 H), 6.70 – 6.76 (m, 1 H), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.4, 2.2$
 15 Hz, 1 H), 7.25 – 7.33 (m, 1 H), 7.48 – 8.03 (m, 1 H), 10.46 (s, 1 H)

工程 79-5: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 20 (2-ヒドロキシエチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 79-4 で得られた化合物 (異性体 A) 450 mg を出発原料として、表題化合物 80 mg (無色アモルファス) を得た。

25 $[\alpha]_D^{24} = -14.2^\circ$ ($c = 0.178$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 686 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.84 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 2.20 – 2.30 (m, 3 H), 2.43 – 2.47 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 3.03 – 3.22 (s, 3 H), 3.36 – 3.49 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.19 – 4.33 (m, 1 H), 5.21 –

5.31 (m, 1 H), 6.88 – 7.09 (m, 3 H), 7.09 – 7.16 (m, 1 H), 7.22 – 7.38 (m, 2 H), 7.41 – 7.59 (m, 2 H), 7.67 – 7.82 (m, 1 H), 8.24 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

5 実施例 80

(2S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]オキシ]プロパン酸メチル(左旋性異性体)の合成

- 10 工程 80-1: (2S)-2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]オキシ]プロパン酸メチル(左旋性異性体)の合成

窒素雰囲気下、(S)-乳酸メチル 2.03 g の THF (30 ml) 溶液に、氷冷下 NaH 0.94 g を加えた。THF (20 ml) を追加し、氷冷

- 15 下 30 分間攪拌した。そこに 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 3.00 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EtOAc で抽出し、有機層を合わせて水及び飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄ にて乾燥し、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60、移動相: CHCl₃/MeOH=25/1; v/v、及び CHCl₃/EtOAc=2/1; v/v) により精製し、表題化合物のジアステレオ異性体のうちの 1 種類 1.29 g (淡黄色固体) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -7.3^\circ$ (c=0.246, CHCl₃)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 398 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.29 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 4.05 – 4.14 (m, 1 H), 6.84 – 6.96 (m, 3 H), 7.04 – 7.12 (m, 1 H), 7.25 – 7.38 (m, 2 H), 7.72 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.69 (s, 1 H)

- 工程 80-2: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)オキシ]プロパン酸メチル (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 80-1 で得られた化合物 300 mg を出発原料とし、表題化合物 349 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -11.3^\circ$ ($c = 0.217$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 647 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.03 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 6.98 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.00 - 7.10 (m, 1 H), 7.23 - 7.38 (m, 2 H), 7.80 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)

15

実施例 81

- (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)オキシ]-N,N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 81-1: (2S)-2-{ [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] オキシ} プロパン酸 (左旋性異性体) の合成

- 工程 80-1 で得られた化合物 0.50 g の MeOH (10 ml) - THF (10 ml) 混合溶液に、水 (5 ml) 及び K_2CO_3 1.00 g を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。1.0 mol/L 塩酸 (50 ml) を加え、 CHCl_3 で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥し、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留置した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: CHCl_3 /

Me OH=5/1; v/v) により精製を行い、表題化合物 0.48 g (淡黄色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{23} = -8.8^\circ \quad (c=0.243, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z: 384([M+Na]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.46 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 6.95 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 1 H), 7.89 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 9.65 (s, 1 H)

- 10 工程 81-2: (2S)-2- { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] オキシ } -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 60-1 と同様の操作により、工程 81-1 で得られた化合物 0.41 g を出発原料とし、表題化合物 356 mg (無色固体) を得た。

- 15 $[\alpha]_D^{23} = -13.4^\circ \quad (c=0.179, \text{CHCl}_3)$

MS (ESI neg.) m/z: 387([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1.21 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 6.87 - 6.97 (m, 2 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 7.20 - 7.38 (m, 2 H), 7.73 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 10.64 (s, 1 H)

- 25 工程 81-3: (2S)-2- [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1- { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) オキシ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 81-2 で得られた化合物 298 mg を出発原料とし、表題化合物 449 mg (無色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{24} = -10.9^\circ \quad (c=0.227, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z: 643([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.10 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.38 (q, J=6.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1 H), 6.87 - 6.95 (m, 2 H), 6.96 - 7.08 (m, 2 H), 7.25 - 7.37 (m, 2 H), 7.72 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.18 - 8.31 (m, 1 H)

実施例 8 2

- (2 S) - 2 - [(5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ] - N, N, 3 - トリメチルブタンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 8 2 - 1 : ベンジル { (1 S) - 1 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - メチルプロピル} カルバマートの合成

- 工程 6 0 - 1 と同様の操作により、(2 S) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 3 - メチルブタン酸 3. 0 0 g を出発原料とし、表題化合物 3. 4 7 g (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 301([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.90 - 2.03 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 4.53 (dd, J=9.2, 5.8 Hz, 1 H), 5.04 - 5.14 (m, 2 H), 5.57 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 5 H)

工程 8 2 - 2 : (2 S) - 2 - アミノ - N, N, 3 - トリメチルブタンアミドの合成

- 工程 8 2 - 1 で得られた化合物 2. 0 4 g、1 0 %パラジウム - 炭素 0. 3 g の Et OH (2 0 m l) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮することにより表題化合物 1. 0 5 g (淡黄色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 145([M+H]⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.79 – 1.92 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)

- 5 工程 8 2 – 3 : (2 S) – 2 – { [5 – クロロ – 3 – (2 – メトキシフェニル) – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル] アミノ} – N, N, 3 – トリメチルブタンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 10 工程 4 – 2 と同手法により、3, 5 – ジクロロ – 3 – (2 – メトキシフェニル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – インドール – 2 – オン 1.92 g、工程 8 2 – 2 にて得られた化合物 0.99 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1.07 g (異性体 A、淡黄色固体)、1.73 g (異性体 B、無色固体) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.2^\circ$ ($c=0.211$, CHCl_3)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 416 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.83 – 0.90 (m, 6 H), 1.58 – 1.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 3.11 (dd, $J=9.3, 5.3$ Hz, 1 H), 3.25 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 6.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.80 – 6.85 (m, 1 H), 6.94 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1 H), 7.01 – 7.08 (m, 1 H),
 20 7.15 – 7.20 (m, 1 H), 7.26 – 7.34 (m, 1 H), 7.79 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.4^\circ$ ($c=0.224$, CHCl_3)

- MS (ESI pos.) m/z : 416 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.69 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.87 (d,
 25 $J=6.7$ Hz, 3 H), 1.49 – 1.62 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.85 – 2.93 (m, 1 H), 2.96 – 3.02 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 6.74 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1 H), 7.03 – 7.14 (m, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1 H), 7.27 – 7.39 (m, 1 H), 8.05 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H)

- 工程 8 2-4 : (2 S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, 3-トリメチルブタンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 8 2-3 で得られた化合物 (異性体 A) 0.63 g を出発原料として、表題化合物 0.63 g (無色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -15.0^{\circ} \quad (c=0.201, \text{CHCl}_3)$$

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 670 ($[M+H]^+$)

- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0.73 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.85 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.48 - 1.70 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.03 - 3.17 (m, 4 H), 3.24 - 3.36 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.64 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 3 H), 7.03 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 7.17 - 7.35 (m, 2 H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

実施例 8 3

- (2 S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチル-3- (4-ピリジニル) プロパンアミド (左旋性異性体) の合成

- 工程 8 3-1 : 9 H-フルオレン-9-イルメチル [(1 S) - 2- (ジメチルアミノ) -2-オキソ-1- (4-ピリジニルメチル) エチル] カルバマートの合成

工程 6 0-1 と同様の操作により、(2 S) - 2 - { [(9 H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -3- (4-ピリジニル) プロパン酸

2. 50 g を出発原料とし、表題化合物 2. 07 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 438 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 2.81 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 2.93 - 3.08 (m, 2 H), 4.19 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 4.28 - 4.47 (m, 2 H), 4.86 - 5.00 (m, 1 H), 5.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.41 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 2 H)

10 工程 83-2 : (2S)-2-アミノ-N, N-ジメチル-3-(4-ピリジニル) プロパンアミドの合成

工程 83-1 で得られた化合物 1. 61 g の MeOH と THF の混合液 (25 ml 4 : 1 ; v/v) 溶液に、2 mol/L ジメチルアミン MeOH 溶液 (5. 8 ml) を加え、室温下 24 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : $CHCl_3$ /MeOH = 9/1 ~ 5/1 ; v/v) により精製し、表題化合物 0. 59 g (茶色油状) 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 194 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.88 - 3.00 (m, 4 H), 3.94 (dd, $J=7.5, 6.5$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 8.51 - 8.57 (m, 2 H)

25 工程 83-3 : (2S)-2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ}-N, N-ジメチル-3-(4-ピリジニル) プロパンアミドの合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 0. 78 g、工程 83-2 にて得られた化合物 0. 54 g を出発原料として、表題化合物のジアステレオ異性体混合物を 268 mg (淡黄色アモルファス) 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 465 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.40 and 2.69 (each s, 3 H), 2.76 - 2.88 (m, 5 H), 3.03 and 3.28 (each d, J=10.6 Hz and 9.2 Hz, 1 H), 3.52 and 3.53 (each s, 3 H), 3.75 - 3.87 and 4.08 - 4.18 (each m, 1 H),
 5 6.57 - 7.30 (m, 8 H), 7.35 and 7.78 (each dd, J=7.7, 1.8 Hz and 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.83 and 8.09 (each s, 1 H), 8.47 - 8.52 and 8.55 - 8.60 (each m, 1 H)

- 工程 8 3 - 4 : (2 S) - 2 - [(5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ] - N, N - ジメチル - 3 - (4 - ビリジニル) プロパンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同様の操作により、工程 8 3 - 3 で得られたジアステレオ異性体
 15 混合物 2 2 3 mg を出発原料として、表題化合物の単一異性体を 1 8 0 mg (淡黄色アモルファス) 得た。

[α]_D²⁵ = -17.4° (c=0.124, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 719 ([M+H]⁺)

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.28 (dd, J=12.9, 7.0 Hz, 1 H), 2.41
 20 (s, 3 H), 2.59 (dd, J=12.7, 7.1 Hz, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.09 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.64 - 3.77 (m, 4 H), 6.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.64 - 6.72 (m, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 6.89 - 6.94 (m, 2 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 7.71 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.42 - 8.51 (m,
 25 2 H)

実施例 8 4

(2 S) - 2 - [(5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -

2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチル-3-(2-ピリジニル) プロパンアミド (左旋性異性体) の合成

5 工程84-1: 9H-フルオレン-9-イルメチル [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-(2-ピリジニルメチル) エチル] カルバマートの合成

工程60-1と同様の操作により、(2S)-2-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ}-3-(2-ピリジニル) プロパン酸

10 2.11gを出発原料とし、表題化合物 1.57g (紫色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 416([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.93 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 4.14 - 4.20 (m, 1 H), 4.22 - 4.38
15 (m, 2 H), 5.08 - 5.21 (m, 1 H), 5.81 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.52 - 7.63 (m, 3 H), 7.76 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 8.51 - 8.57 (m, 1 H)

20 工程84-2: (2S)-2-アミノ-N, N-ジメチル-3-(2-ピリジニル) プロパンアミドの合成

工程84-1で得られた化合物 1.47gのMeOHとTHFの混合液 (25ml 4:1; v/v) 溶液に、2mol/L ジメチルアミン MeOH溶液 (5.8ml) を加え、室温下24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相: C
25 HCl₃/MeOH=9/1~5/1; v/v) により精製し、表題化合物 0.60g (茶色油状) 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 194([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.86 (dd, J=13.5, 8.6 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.10 (dd, J=13.6, 5.1 Hz, 1 H), 4.27 (dd,

J=8.6, 5.1 Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 8.53 - 8.62 (m, 1 H)

工程 8 4-3: (2 S)-2- { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェ
5 ニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミ
ノ} -N, N-ジメチル-3-(2-ピリジニル) プロパンアミド (左旋性異
性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニ
10 ル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 878 mg、工程 8
4-2 にて得られた化合物 0.55 g を出発原料とし、表題化合物の各々の
ジアステレオ異性体を 0.38 g (異性体 A、淡黄色アモルファス)、0.
61 g (異性体 B、淡黄色アモルファス) 得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = -1.80^\circ$ ($c = 0.208$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 465 ($[M+H]^+$)

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.70 (s, 3 H), 2.72 - 2.87 (m, 5 H),
2.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 6.48 -
6.61 (m, 2 H), 6.77 - 6.87 (m, 2 H), 6.97 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1 H),
7.12 - 7.23 (m, 2 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.75 - 7.84 (m, 1 H), 8.49
- 8.57 (m, 1 H), 10.39 (s, 1 H)

20 異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = -6.40^\circ$ ($c = 0.195$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 465 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 2.71 (s, 3
H), 2.74 (s, 3 H), 3.19 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.53 - 3.64
(m, 1 H), 5.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.83 (dd,
25 $J = 8.2$, 0.9 Hz, 1 H), 6.92 - 7.01 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.2$, 2.2 Hz, 1
H), 7.17 - 7.28 (m, 2 H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1
H), 7.80 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1 H), 8.33 - 8.37 (m, 1 H), 10.44 (s, 1
H)

工程 8 4-4: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチル-3-(2-ピリジニル)プロパンアミド (左旋

5 性異性体)の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 8 4-3 で得られた化合物 (異性体 B) 0.32 g を出発原料として、表題化合物 180 mg (淡黄色アモルファス)を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -0.530^\circ \quad (c = 0.187, \text{CHCl}_3)$$

10 MS (ESI pos.) m/z: 719 ($[M+H]^+$)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.76 - 2.84 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.98 (s, 6 H), 3.55 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.67 - 3.78 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.88 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 2 H), 6.92 - 7.01 (m, 1 H), 7.09 - 7.25 (m, 4 H), 7.61 (dt, J=7.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 2 H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.40 - 8.45 (m, 1 H)

実施例 8 5

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-
20 { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチル-3-(3-ピリジニル)プロパンアミド (左旋性異性体)の合成

工程 8 5-1: 9H-フルオレン-9-イルメチル [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-(3-ピリジニルメチル)エチル]カルバ
25 マートの合成

工程 6 0-1 と同様の操作により、(2S)-2-{ [(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-3-(3-ピリジニル)プロパン酸

1. 97 g を出発原料とし、表題化合物 1.79 g (無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 438 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 2.80 (s, 3 H), 2.87 - 3.09 (m, 5 H),
 5 4.19 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 4.29 - 4.43 (m, 2 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H),
 5.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=8.0, 4.9$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m,
 2 H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.50 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.58 (dd,
 $J=7.4, 0.9$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 8.42 - 8.45 (m, 1 H),
 8.48 - 8.53 (m, 1 H)

10

工程 85-2 : (2S) - 2-アミノ-N, N-ジメチル-3-(3-ピリジニル) プロパンアミドの合成

工程 85-1 で得られた化合物 1.67 g の MeOH と THF の混合液
 (25 ml 4:1; v/v) 溶液に、2 mol/L ジメチルアミンの Me
 15 OH 溶液 (6.0 ml) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: $CHCl_3$ /MeOH = 9/1 ~ 5/1; v/v, 0.1% NH_4OH 含有) により精製し、表題化合物 0.66 g (茶色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 194 ($[M+H]^+$)

20 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 2.72 - 2.85 (m, 4 H), 2.86 - 3.00 (m, 4 H), 3.91 (dd, $J=7.3, 6.7$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 8.46 - 8.52 (m, 2 H)

工程 85-3 : (2S) - 2- { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N, N-ジメチル-3-(3-ピリジニル) プロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.82 g、工程 8

5-2にて得られた化合物 0.61gを出発原料とし、表題化合物の各々のジアステレオ異性体を 246mg (異性体A、黄色アモルファス)、536mg (異性体B、淡黄色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +11.5^\circ$ ($c=0.205$, CHCl_3)

5 MS (ESI pos.) m/z : 465 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.70 (s, 3 H), 2.79 - 3.04 (m, 6 H), 3.52 (s, 3 H), 4.05 - 4.18 (m, 1 H), 6.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.73 - 6.86 (m, 3 H), 7.07 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 7.36 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H),

10 8.50 - 8.53 (m, 1 H), 8.56 (dd, $J=4.8, 1.7$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -11.7^\circ$ ($c=0.221$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 487 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.46 (s, 3 H), 2.72 - 2.83 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 3.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 6.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.73 - 6.79 (m, 2 H), 6.98 - 7.05 (m, 1 H), 7.10 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 2 H), 7.39 - 7.45

15 (m, 1 H), 7.86 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 8.40 - 8.42 (m, 1 H), 8.48 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H)

20 工程85-4: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチル-3-(3-ビリジニル)プロパンアミド (左旋性異性体) の合成

25 実施例2と同様の操作により、工程85-3で得られた化合物 (異性体B) 357mgを出発原料として、表題化合物 331mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -16.8^\circ$ ($c=0.203$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 719 ($[M+H]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.32 (dd, J=13.4, 7.5 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.58 (dd, J=12.8, 6.8 Hz, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 3.18 - 3.24 (m, 4 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 6.35 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.82 - 6.91 (m, 2 H), 6.95 - 7.05 (m, 1 H), 7.11 - 7.33 (m, 4 H), 7.77 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.26 - 8.29 (m, 1 H), 8.37 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H)

実施例 86

- 10 (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成
- 15 工程 86-1: tert-ブチル [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバマートの合成
 工程 60-1 と同様の操作により、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 3.00 g を出発原料とし、表題化合物 2.43 g (無色アモルファス) を得た。
- 20 MS (ESI pos.) m/z : 331([M+Na]⁺)
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.41 (s, 9 H), 2.63 - 2.94 (m, 8 H), 4.72 - 4.85 (m, 1 H), 5.46 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 2 H)
- 25 工程 86-2: tert-ブチル [(1S)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバマートの合成
 工程 86-1 で得られた化合物 2.62 g の DMF (30 ml) 溶液に、K₂CO₃ 1.29 g、ベンジルブロマイド (1.1 ml) を順次加え、室温

下3時間攪拌した。氷冷した後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 EtOAc にて抽出した。合せた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60、移動相： n -ヘキサン/ EtOAc =1/1； v/v ）で精製し、表題化合物 2. 36 g（無色油状）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 421 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.41 (s, 9 H), 2.61 (s, 3 H), 2.81 - 2.96 (m, 5 H), 4.71 - 4.82 (m, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 5.40 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 2 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 7.27 - 7.45 (m, 5 H)

10

工程86-3: (2S)-2-アミノ-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N,N-ジメチルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程86-2で得られた化合物 2. 00 gの CHCl_3 (30 ml) 溶液にTFA (6 ml) を氷冷下加えた後、室温下13時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物 3. 47 g（黄色油状、粗体）を得た。

15

MS (ESI pos.) m/z : 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2.58 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 4.59 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 6.88 - 6.97 (m, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 7.27 - 7.51 (m, 8 H)

20

工程86-4: (2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ}-N,N-ジメチルプロパンアミド（左旋性異性体、及び右旋性異性体）の合成

25 工程4-2と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 4. 58 g、及び工程86-3にて得られた化合物 (5. 02 mmol、粗体) を出発原料とし、表題化合物の各々のジアステレオ異性体を 1. 09 g（異性体A、黄色固体）、1. 67 g（異性体B、無色アモルファス）得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +10.9^\circ$ ($c = 0.221$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 570 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.54 (s, 3 H), 2.58 – 2.77 (m, 5 H), 2.83 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.75 – 3.86 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 6.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.65 – 6.73 (m, 1 H), 6.77 – 6.88 (m, 2 H), 6.92 – 6.99 (m, 2 H), 7.07 – 7.15 (m, 2 H), 7.15 – 7.25 (m, 2 H), 7.28 – 7.53 (m, 6 H), 10.40 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -8.0^\circ$ ($c = 0.224$, CHCl_3)

MS (ESI neg.) m/z : 568 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.48 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 3.12 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 3.24 – 3.31 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 5.06 (s, 2 H), 6.14 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.83 – 6.92 (m, 3 H), 6.95 – 7.04 (m, 3 H), 7.15 (dd, $J=8.2$, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 – 7.46 (m, 6 H), 7.90 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

15

工程 86-5: (2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルプロパ

20 ンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 86-4 で得られた化合物 (異性体 B) 597 mg を出発原料として、表題化合物 582 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -12.8^\circ$ ($c = 0.209$, CHCl_3)

25 MS (ESI pos.) m/z : 824 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.14 (dd, $J=13.3$, 7.2 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.44 – 2.54 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.61 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 5.03 (s, 2 H), 6.47 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J=8.2$, 1.1 Hz, 1 H), 6.77 – 6.90 (m, 6 H), 6.93 – 7.03 (m, 1

H), 7.18 - 7.46 (m, 7 H), 7.76 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=9.3 Hz, 1 H)

- 5 工程 86-6: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[{ 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル} スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 工程 86-5 で得られた化合物 347 mg、10%パラジウム-炭素 30 mg の EtOH (10 ml) 懸濁液を、水素雰囲気下、室温にて 48 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: n-ヘキサン/EtOAc = 2/3; v/v) にて精製し、表題化合物 183 mg (無色アモルファス) を得た。

- 15 $[\alpha]_D^{25} = -16.4^\circ$ (c=0.191, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 756([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.12 (dd, J=12.8, 6.5 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.48 (dd, J=12.9, 8.1 Hz, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.61 - 3.69 (m, 4 H), 6.18 (s, 1 H), 6.51 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.64 - 20 6.74 (m, 3 H), 6.74 - 6.88 (m, 4 H), 6.91 - 7.01 (m, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 2 H), 7.75 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例 87

- 25 (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[{ 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル} スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-N, N-ジメチル-2-フェニルアセトアミド (左旋性異性体) の合成

工程 87-1: ベンジル [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-2-オキシ

— 1 — フェニルエチル] カルバマートの合成

工程 60-1 と同様の操作により、(2S) - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } (フェニル) 酢酸 2.50 g を出発原料とし、表題化合物 2.49 g (無色固体) を得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 335 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.88 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 4.97 - 5.03 (m, 1 H), 5.08 - 5.14 (m, 1 H), 5.58 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.35 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.27 - 7.43 (m, 10 H)

10 工程 87-2 : (2S) - 2-アミノ-N, N-ジメチル-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 87-1 で得られた化合物 1.67 g、10%パラジウム-炭素 0.17 g の EtOH (20 ml) 懸濁液を、水素気流下室温にて 14 時間撹拌した。撹拌後の溶液に THF (1 ml) を追加し、水素雰囲気下室温にて 1 時間
15 撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 0.97 g (淡黄色固体、粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 179 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.02 (s, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 4.72 (s, 1 H), 7.25 - 7.40 (m, 5 H)

20

工程 87-3 : (2S) - 2 - { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N, N-ジメチル-2-フェニルアセトアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

25 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.45 g、工程 87-2 にて得られた化合物 0.92 g (5.16 mmol、粗体) を出発原料とし、表題化合物の各々のジアステレオ異性体を 1.09 g (異性体 A、無色アモルファス)、1.31 g (異性体 B、無色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{26} = +13.1^\circ$ ($c=0.220$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 450 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2.85 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.62 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H), 4.99 – 5.06 (m, 1 H), 6.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.75 – 6.88 (m, 2 H), 7.02 – 7.15 (m, 2 H), 7.26 – 7.43 (m, 6 H), 7.92 – 7.99 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{26} = -13.0^\circ$ ($c=0.194$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 472 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2.66 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 4.50 (s, 1 H), 6.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.76 – 6.85 (m, 2 H), 7.01 – 7.15 (m, 4 H), 7.17 – 7.33 (m, 4 H), 8.01 – 8.11 (m, 1 H), 8.64 (s, 1 H)

工程 87-4: (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチル-2-フェニルアセトアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 87-3 で得られた化合物 (異性体 B) 20 0.73 g を出発原料として、表題化合物 0.90 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -1.90^\circ$ ($c=0.206$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 726 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2.66 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.05 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 6.55 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.78 – 6.83 (m, 1 H), 6.88 – 7.05 (m, 4 H), 7.06 – 7.15 (m, 3 H), 7.17 – 7.29 (m, 2 H), 7.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

実施例 88

- (4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 88-1: tert-ブチル (2S, 4R)-2-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート の合成

- 10 工程 6-1a と同手法により、(4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン 18.6 g を出発原料として、表題化合物 13.0 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 281 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.40 & 1.45 (each-s, 9 H), 1.95 - 2.36 (m, 3 H), 2.97 & 2.98 (each-s, 3 H), 3.08 & 3.13 (each-s, 3 H), 3.41 - 3.62 (m, 1 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 4.69 - 4.87 (m, 1 H)

- 20 工程 88-2: (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 の合成

- 工程 88-1 で得られた化合物 11.0 g の EtOAc (100 ml) 溶液に 4 ml / l 塩酸の EtOAc 溶液 (100 ml) を 20 分かけて滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。EtOAc を加え、30 分間攪拌した。その後、析出した固体をろ過した後、乾燥し、表題化合物 8.21 g (無色固体) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.79 - 1.94 (m, 1 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.03 - 3.12 (m, 1 H), 3.25 - 3.38 (m, 1 H), 4.35 - 4.49 (m, 1 H), 4.66 (dd, J=10.3, 7.5 Hz, 1 H), 5.58 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 9.01 - 9.58 (m, 2 H)

工程 88-3 : (4R) - 1 - [3 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 5-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 5 工程 21-2 と同手法により、3 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 5-クロロ-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.00 g と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 650 mg から、表題化合物のジアステレオ異性をそれぞれ 51 mg (異性体 A : 淡橙アモルファス)、53 mg (異性体 B : 淡橙アモルファス) 得た。

異性体 A : MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.)

m/z : 443([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.87 - 2.08 (m, 1 H), 2.27 (dd, J=13.4, 6.5 Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 3.48 - 3.71 (m, 3 H), 3.91 (dd, J=11.04, 6.7 Hz, 1 H), 4.26 - 4.47 (m, 1 H), 5.89 (dd, J=27.8, 1.4 Hz, 2 H), 6.69 - 6.98 (m, 3 H), 7.09 - 7.38 (m, 3 H), 9.13 - 9.32 (m, 1 H)

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.)

m/z : 443([M-H]⁻)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.10 - 2.22 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.62 - 2.71 (m, 4 H), 2.82 - 2.92 (m, 1 H), 3.54 - 3.69 (m, 1 H), 4.39 - 4.52 (m, 1 H), 4.87 (dd, J=8.2, 6.5 Hz, 1 H), 6.01 (dd, J=11.2, 1.4 Hz, 2 H), 6.74 - 6.84 (m, 3 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.35 (s, 25 1 H)

工程 88-4 : (4R) - 1 - (3 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

ー3-イル)ー4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同手法により、工程88-3で得られた化合物 (異性体B) 50 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシベンゼン) スルホニル クロリド 36 mg を出発原料として、表題化合物 56 mg (無色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.4^{\circ} \quad (c = 0.336, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 698 ([M+H]⁺), 720 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 696 ([M-H]⁻)

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.23 - 2.32 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.60 - 2.70 (m, 4 H), 3.57 (dd, J=10.3, 4.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.37 - 4.47 (m, 1 H), 4.61 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J=27.7, 1.4 Hz, 2 H), 6.69 - 6.77 (m, 2 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 6.96 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 -
15 7.30 (m, 1 H), 7.43 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例89

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン
20 -7-イル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程89-1 : (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成
25

工程4-1と同手法により、工程6-1aで得られた化合物 316 mg を出発原料として、表題化合物を得た。得られた粗体を精製することなく次反応に付した。

MS (ESI pos.) m/z : 159 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.89 – 2.04 (m, 1 H), 2.61 – 2.76 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.32 – 3.48 (m, 1 H), 3.69 – 3.85 (m, 1 H), 4.69 – 4.83 (m, 1 H), 4.93 – 5.10 (m, 1 H)

- 5 工程 89-2 : (4R) - 1 - [5-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

- 10 工程 21-2 と同手法により、工程 25-1 にて得られた化合物 308 mg と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (1.22 mmol) から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 287 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 464 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 440 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.83 – 2.27 (m, 4 H), 2.56 – 2.81 (m, 6 H), 2.97 – 3.27 (m, 2 H), 3.57 – 3.96 (m, 1 H), 4.32 – 4.80 (m, 3 H), 6.67 – 8.26 (m, 7 H)

- 20 工程 89-3 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 25 実施例 2 と同手法により、工程 89-2 にて得られた化合物 (ジアステレオ異性体混合物) 125 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 98 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 32 mg (異性体 A : 無色アモルファス)、4 mg (異性体 B : 無色粉末) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +10.9^\circ$ (c = 0.169, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 718 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 694 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.75 - 1.91 (m, 1 H), 1.97 - 2.10 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.99 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 3.44 - 3.59 (m, 2 H), 3.86 - 4.17 (m, 6 H), 4.32 (br. s., 1 H), 6.87 - 6.98 (m, 3 H), 7.01 - 7.10 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 2 H), 8.32 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

異性体B : [α]_D²⁵ = -18.9° (c=0.054, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 718([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 694([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.81 - 2.13 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 3.04 - 3.14 (m, 2 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.20 - 4.44 (m, 3 H), 4.56 - 4.65 (m, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 1 H), 6.96 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 2 H), 7.23 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

15 実施例 90

(2S)-1-(5-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)

20 の合成

工程 90-1 : (2S)-1-[5-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

25 工程 21-2 と同手法により、工程 25-1 にて得られた化合物 500 mg と (2S)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (1.99 mmol) から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 547 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 462([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 438([M-H]⁻)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.42 – 2.00 (m, 7 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.76 (br. s., 4 H), 2.88 – 3.81 (m, 3 H), 3.94 – 4.50 (m, 4 H), 6.72 – 7.17 (m, 5 H), 7.56 – 7.77 (m, 1 H), 8.43 – 8.67 (m, 1 H)

- 5 工程90-2 : (2S) - 1 - (5-クロロ-3 - (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

- 10 実施例2と同手法により、工程90-1にて得られた化合物(ジアステレオ異性体混合物) 299 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 237 mgを出発原料として、表題化合物 93 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.9^\circ$ ($c=0.480$, CHCl_3)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 716 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.44 – 1.94 (m, 7 H), 2.24 (br. s., 2 H), 2.76 – 3.04 (m, 6 H), 3.44 – 3.62 (m, 1 H), 3.77 – 3.95 (m, 5 H), 3.99 – 4.17 (m, 1 H), 6.76 – 7.05 (m, 5 H), 7.20 – 7.30 (m, 1 H), 7.51 – 7.66 (m, 1 H), 7.96 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)

20

実施例91

(4R) - 1 - (3 - (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) - 5-ヨード-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -

25 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (右旋性異性体、左旋性異性体) の合成

工程91-1 : 3 - (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) - 3-ヒドロキシ-5-ヨード-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、4-ブロモ-1, 3-ベンゾジオキソール
9.00 g、5-ヨードイサチン 2.70 g を出発原料として、表題化合物
3.44 g (橙色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 418 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 394 ($[M-H]^-$)

- 5 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 5.77 - 5.83 (m, 2 H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.78 - 6.96 (m, 3 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.55 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1 H), 10.58 (brs, 1 H)

- 10 工程 91-2 : (4R) -1- [3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-
イル) -5-ヨード-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 工程 28-2 と同手法により、工程 91-1 にて得られた化合物 1.00 g と (4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
15 酸塩 591 mg から、表題化合物 1.14 g (淡黄色アモルファス) を得
た。

MS (ESI pos.) m/z : 536 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 534 ($[M-H]^-$)

- 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.50 - 2.28 (m, 3 H), 2.53 - 2.96
(m, 7 H), 3.52 - 4.91 (m, 3 H), 5.78 - 6.04 (m, 2 H), 6.55 - 7.93 (m,
7 H)
20

- 工程 91-3 : (4R) -1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-
イル) -5-ヨード-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)
フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール
-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (右
25 旋性異性体、左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 91-2 にて得られた化合物 315 mg、
4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド
206 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれ

ぞれ 149 mg (異性体A:無色固体)、124 mg (異性体B:無色アモルフアス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = -15.3^\circ$ ($c = 0.749$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 812 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 788 ($[M-H]^-$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.82-1.96 (m, 1 H), 2.02-2.14 (m, 1 H), 2.26-2.41 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.58-2.65 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 3.57 (dd, $J=10.3$, 4.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.43 (brs, 3 H), 4.60 (dd, $J=8.6$, 5.4 Hz, 1 H), 5.67 (dd, $J=34.0$, 1.4 Hz, 1 H), 6.67-6.78 (m, 2 H), 6.80-6.91 (m, 2 H), 6.96 (dd, $J=8.9$, 2.4 Hz, 1 H), 7.56-7.63 (m, 2 H), 7.67-7.77 (m, 2 H), 8.40 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = +6.8^\circ$ ($c = 0.168$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 812 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 788 ($[M-H]^-$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.90 (m, 2 H), 1.96-2.09 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.40-3.57 (m, 2 H), 3.86-3.97 (m, 1 H), 3.91-3.94 (m, 3 H), 4.33 (brs, 1 H), 5.45 (dd, $J=39.3$, 1.6 Hz, 2 H), 6.71 (dd, $J=7.5$, 0.9 Hz, 1 H), 6.83-6.99 (m, 3 H), 7.40 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 7.53-7.68 (m, 2 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 8.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

20 実施例 92

(4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-ブ
ロモ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル
ホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-
4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及
25 び右旋性異性体) の合成

工程 92-1: 3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-ブ
ロモ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、5-プロモイサチン 2.25 g、工程 91-1 と同手順にて調製したグリニア試薬 (1 mol/L 溶液; 15 ml) を出発原料とし、表題化合物 2.67 g (橙色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 370 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 346 ([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 5.80 (dd, J=4.8, 0.9 Hz, 2 H), 6.78-6.97 (m, 3 H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H), 10.60 (brs, 1 H)

- 工程 92-2 : (4R)-1-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-プロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 28-2 と同手法により、工程 92-1 にて得られた化合物 1.00 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩

- 15 670 mg から、表題化合物のジアステレオ混合物 1.22 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 488 ([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 486 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.58 - 2.35 (m, 3 H), 2.48 - 3.19 (m, 7 H), 3.54 - 4.94 (m, 4 H), 5.75 - 6.08 (m, 2 H), 6.64 - 7.78 (m, 20 7 H)

- 工程 92-3 : (4R)-1-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-プロモ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

実施例 2 と同手法により、工程 92-2 にて得られた化合物 318 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 227 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれ

ぞれ 135 mg (異性体A:無色固体)、100 mg (異性体B:無色固体) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = -13.7^\circ$ ($c=0.382$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 742 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 740 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.83 - 1.97 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 2.24 - 2.41 (m, 1 H), 2.48 - 2.55 (m, 3 H), 2.59 - 2.65 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 3.57 (dd, $J=10.3$, 4.1 Hz, 1 H), 3.86 - 3.96 (m, 3 H), 4.42 (brs, 1 H), 4.61 (dd, $J=8.6$, 5.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, $J=30.2$, 1.4 Hz, 2 H), 6.68 - 6.76 (m, 2 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 6.96 (dd, $J=9.0$, 2.3 Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J=8.9$, 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = +9.6^\circ$ ($c=0.520$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 764 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 740 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 1.97 - 2.09 (m, 7.1 Hz, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.39 - 3.58 (m, 2 H), 3.87 - 3.97 (m, 1 H), 3.91 - 3.95 (m, 1 H), 4.34 (brs, 1 H), 5.45 (dd, $J=36.8$, 1.7 Hz, 2 H), 6.71 (dd, $J=7.8$, 1.0 Hz, 1 H), 6.84 - 6.99 (m, 3 H), 7.24 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J=8.8$, 2.3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J=8.2$, 1.2 Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)
- 20

実施例 93

- (4R)-1-(3-(1, 3-ペンゾジオキソール-4-イル)-5-フル
 ルオロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ス
 ルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 25 -4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、
 及び右旋性異性体) の合成

工程 93-1: 3-(1, 3-ペンゾジオキソール-4-イル)-5-フル
 オロ-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合
 成

工程 21-1 と同手法により、5-フルオロイサチン 1.64 g、工程 91-1 と同手順にて調製したグリニア試薬 (1 mol/L; 15 ml) を出発原料として、表題化合物 1.85 g (黒褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 310 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 286 ($[M-H]^-$)

- 5 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 5.79 (dd, J = 11.3, 0.9 Hz, 2 H), 6.70 - 6.97 (m, 4 H), 6.99 - 7.11 (m, 1 H), 7.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1 H), 10.47 (brs, 1 H)

- 10 工程 93-2 : (4R)-1-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 15 工程 21-2 と同手法により、工程 93-1 にて得られた化合物 1.00 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 813 mg から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 1.04 g (橙色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 428 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 426 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.89 - 5.01 (m, 13 H), 5.77 - 6.10 (m, 2 H), 6.68 - 7.49 (m, 6 H), 8.34 - 9.22 (m, 1 H)

- 20 工程 93-3 : (4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-フルオロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 25 実施例 2 と同手法により、工程 93-2 にて得られた化合物 305 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 249 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 149 mg (異性体 A : 無色アモルファス)、75 mg (異性体 B : 無色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = -23.3^\circ$ ($c = 0.332$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 682 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 680 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.84 – 2.13 (m, 2 H), 2.31 – 2.46

(m, 1 H), 2.46 – 2.54 (m, 3 H), 2.55 – 2.65 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H),

5 3.54 (dd, $J=10.2$, 4.3 Hz, 1 H), 3.83 – 3.97 (m, 3 H), 4.43 (brs, 1 H),

4.65 (dd, $J=8.6$, 5.3 Hz, 1 H), 5.68 (dd, $J=23.7$, 1.5 Hz, 2 H), 6.62 –

7.05 (m, 7 H), 7.20 (dd, $J=7.8$, 2.8 Hz, 1 H), 7.92 (dd, $J=9.0$, 4.5 Hz,

1 H), 8.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = +8.1^\circ$ ($c = 0.320$, CHCl_3)

10 MS (ESI pos.) m/z : 704 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 680 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.73 – 1.94 (m, 1 H), 1.94 – 2.14

(m, 1 H), 2.49 – 2.58 (m, 3 H), 2.62 – 2.77 (m, 3 H), 3.37 – 3.60 (m,

2 H), 3.83 – 4.04 (m, 3 H), 4.34 (brs, 1 H), 5.45 (dd, $J=32.4$, 1.6 Hz,

2 H), 6.59 – 7.11 (m, 6 H), 7.57 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1 H), 7.85 – 8.09

15 (m, 1 H), 8.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

実施例94

(4R) – 1 – (3 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 – イル) – 1 –

{ [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} –

20 5 – ニトロ – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インドール – 3 – イル)

– 4 – ヒドロキシ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド (左旋性異性体)

の合成

工程94 – 1: 3 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 4 – イル) – 3 – ヒド

ロキシ – 5 – ニトロ – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – インドール – 2 – オンの合成

25 工程21 – 1と同手法により、5 – ニトロサチン 1.91 g、工程91 –

1と手順で調製したグリニア試薬 (1 mol/L; 15 ml) を出発原料と

して、表題化合物 1.73 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 337 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 313 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 5.78 (dd, $J=16.3$, 0.9 Hz, 2 H), 6.85 – 7.16 (m, 3 H), 7.32 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.21 (dd, $J=8.7$, 2.5 Hz, 1 H), 11.22 (brs, 1 H)

- 5 工程 94-2 : (4R) -1-[3-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 工程 94-1 で得られた化合物 1. 00 g、Py (0. 31 ml) の CHCl_3 (10. 5 ml) 溶液に、氷冷下塩化チオニル (0. 27 ml) を加え、
10 同条件下 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、 CHCl_3 で抽出し、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣と (4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 738 mg の CHCl_3 (10. 5 ml) 懸濁液に、 Et_3N (2. 2 ml) を滴下した後、同条件下 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、
15 析出した不溶物を濾取し、表題化合物 (異性体 A) 400 mg (無色固体) を得た。濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=9/1$; v/v) にて精製し、表題化合物 (異性体 B) 702 mg (褐色固体) を得た。

- 異性体 A : MS (ESI pos.) m/z : 477 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 453 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.67 – 1.94 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.16 – 3.39 (m, 2 H), 3.61 – 3.74 (m, 1 H), 4.16 – 4.34 (m, 1 H), 4.71 (d, $J=4.5$ Hz, 1 H), 5.86 (dd, $J=4.7$, 0.9 Hz, 2 H), 6.80 – 7.11 (m, 3 H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H),
25 8.13 (dd, $J=8.7$, 2.3 Hz, 1 H), 11.40 (brs, 1 H)

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 477 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 453 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.63 – 2.02 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.13 – 3.40 (m, 2 H), 4.30 – 4.46 (m, 1 H), 4.60 –

4.78 (m, 1 H), 4.87 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 5.72 - 5.95 (m, 2 H), 6.75 - 7.07 (m, 3 H), 7.30 (t, J=4.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.04 - 8.21 (m, 1 H), 11.31 (brs, 1 H)

- 5 工程 9 4 - 3 : (4 R) - 1 - (3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 5 - ニトロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 実施例 2 と同手法により、工程 9 4 - 2 で得られた化合物 (異性体 B) 279 mg、4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 214 mg を出発原料とし表題化合物 163 mg (淡黄色固体) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -19.3^\circ$ (c=0.320, CHCl₃)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 709([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 707([M-H]⁻)
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.83 - 1.95 (m, 1 H), 2.10 - 2.24 (m, 1 H), 2.44 - 2.54 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.73 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 3.57 (dd, J=10.3, 3.9 Hz, 1 H), 3.88 - 3.96 (m, 3 H), 4.39 (brs, 1 H), 4.59 (dd, J=8.6, 5.8 Hz, 1 H), 5.74 (dd, J=32.6, 1.2 Hz, 2 H), 6.71 - 6.78 (m, 2 H), 6.82 - 6.91 (m, 2 H), 6.99 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 1 H), 8.17 - 8.25 (m, 1 H), 8.33 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例 9 5

- 25 (4 R) - 1 - (3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 95-1 : 3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -6-クロ
ロ-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、6-クロロイサチン 1.81 g、工程 91
-1 と同手順で調製したグリニア試薬 (1 mol/L 溶液; 15 ml) を出発

- 5 原料として、表題化合物 1.33 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 304 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 302 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 5.78 (dd, $J=7.9, 0.9$ Hz, 2 H),
6.78 (s, 1 H), 6.84 - 6.96 (m, 3 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 7.26 (dd,
 $J=7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 10.61 (brs, 1 H)

10

工程 95-2 : (4R) -1- [3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4
-イル) -6-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-
3-イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 15 工程 28-2 と同手法により、工程 95-1 にて得られた化合物 800 m
g と (4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
酸塩 1.03 g から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物を 727 m
g (無色アモルファス) 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 466 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 442 ($[M-H]^-$)

- 20 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.59 - 1.94 (m, 2H), 2.21 - 2.62
(m, 6 H), 3.03 - 3.41 (m, 4H), 3.61 - 4.89 (m, 3H), 5.76 - 5.93 (m,
2H), 6.71 - 7.43 (m, 6H), 10.62 - 10.94 (m, 1H)

- 25 工程 95-3 : (4R) -1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-
イル) -6-クロロ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)
フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール
-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左
旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 95-2 にて得られた化合物 (ジアステレオ
異性体混合物) 442 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)

ベンゼンスルホニル クロリド 347mgを出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性をそれぞれ 210mg (異性体A: 無色アモルファス)、177mg (異性体B: 無色固体) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = -195^\circ$ ($c = 0.746$, CHCl_3)

5 MS (ESI pos.) m/z : 720 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 696 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.83 - 1.97 (m, 1 H), 1.99 - 2.14 (m, 6 H), 2.26 - 2.40 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 3.54 (dd, $J=10.3$, 4.3 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.36 - 4.51 (m, 1 H), 4.61 (dd, $J=8.6$, 5.2 Hz, 1 H), 5.63 (dd, $J=32.3$, 1.5 Hz, 2 H), 6.67 - 6.75 (m, 2 H), 6.83 - 7.00 (m, 3 H), 7.07 (dd, $J=8.2$, 1.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = +126^\circ$ ($c = 0.364$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 720 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 696 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.65 - 2.13 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.59 - 2.67 (m, 3 H), 3.39 - 3.61 (m, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.34 (brs, 1 H), 5.41 (dd, $J=38.4$, 1.7 Hz, 2 H), 6.69 (dd, $J=7.8$, 1.1 Hz, 1 H), 6.80 - 7.15 (m, 5 H), 7.57 (dd, $J=8.1$, 1.1 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.32 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H)

20

実施例96

(2S)-1-(3-(4-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル

25 ビペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

工程96-1: 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、4-プロモアニソール 5.61 g、5-メチルイサチン 3.23 g を出発原料として、表題化合物 4.38 g (薄茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 252 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 268 ($[M-H]^-$)

- 5 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 2.22 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 6.77 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 6.83 - 6.93 (m, 3 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 10.23 (s, 1 H)

- 10 工程 96-2 : (2S)-1-[3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

- 15 工程 21-2 と同手法により、工程 96-1 で得られた化合物 808 mg と (2S)-N,N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド 塩酸塩 508 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 620 mg (異性体 A : 橙色アモルファス)、221 mg (異性体 B : 橙色アモルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -191^\circ$ ($c=0.304$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 430 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 406 ($[M-H]^-$)

- 20 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.31 - 1.82 (m, 7 H), 2.22 - 2.31 (m, 6 H), 2.70 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 - 3.90 (m, 1 H), 3.95 - 4.03 (m, 1 H), 6.68 - 6.74 (m, 1 H), 6.81 - 6.90 (m, 2 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 7.22 - 7.31 (m, 2 H), 10.34 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -301^\circ$ ($c=0.608$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 430 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 406 ($[M-H]^-$)

- 25 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.30 - 2.32 (m, 13 H), 2.61 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 - 4.10 (m, 2 H), 6.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.78 - 7.04 (m, 4 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 10.24 (s, 1 H)

工程 96-3 : (2S) - 1 - (3 - (4-メトキシフェニル) - 1 -
 { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 -N, N-ジメチルピペリジンを 2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

- 5 実施例 2 と同手法により、工程 96-2 にて得られた化合物 (異性体 B) 1
 00 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル
 クロリド 80 mg を出発原料として、表題化合物 131 mg (無色アモル
 ファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -27.3^\circ$ ($c = 0.415$, CHCl_3)

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 662 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 684 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.21 - 1.93 (m, 6 H), 2.20 (s, 3 H),
 2.26 (s, 3 H), 2.53 - 2.67 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H),
 3.84 - 4.04 (m, 5 H), 6.67 - 6.76 (m, 2 H), 6.82 - 6.98 (m, 3 H), 7.00
 - 7.12 (m, 3 H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

15

実施例 97

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル)
 - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
 ル} - 4-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
 20 イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
 性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 97-1 : 5-クロロ-3 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -
 3-ヒドロキシ-4-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オ
 ンの合成

- 25 工程 21-1 と同手法により、2-ブロモ-4-クロロ-1-メトキシベン
 ゼン 4.75 g、5-クロロ-4-メチル-1H-インドール-2, 3-ジ
 オン 1.96 g を出発原料として、表題化合物 2.43 g (黄色固体) を
 得た。

MS (ESI neg.) m/z : 336 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.87 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H),
6.70 (dd, J=8.2, 0.4 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.93 (d, J=8.7 Hz, 1 H),
7.25 (dd, J=8.2, 0.4 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.83 (d,
J=2.8 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H)

5

工程 97-2 : (4R) -1- [5-クロロ-3- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -4-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 10 工程 21-2 と同手法により、工程 97-1 で得られた化合物 1.20 g と (4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 691 mg から、表題化合物 1.48 g (ジアステレオ異性体混合物 : 茶色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 500 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 476 ([M-H]⁻)

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.51 - 5.08 (m, 19 H), 6.55 - 8.74 (m, 5 H), 10.50 - 11.14 (m, 1 H)

- 20 工程 97-3 : (4R) -1- (5-クロロ-3- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -4-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 25 実施例 2 と同手法により、工程 97-2 にて得られた化合物 300 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 200 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 105 mg (異性体 A : 橙色アモルファス)、98 mg (異性体 B : 橙色アモルファス) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -22.1^\circ$ (c=0.139, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 732([M+H]⁺), 754([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
730([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.46 - 3.99 (m, 21 H), 4.57 - 4.70

(m, 1 H), 6.63 - 6.71 (m, 1 H), 6.84 - 6.97 (m, 2 H), 7.18 (dd, J=8.7,
2.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.21 -
8.40 (m, 1 H)

異性体B : [α]_D²⁵ = +12.4° (c=0.209, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 732([M+H]⁺), 754([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
730([M-H]⁻)

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.01 - 1.18 (m, 1 H), 1.71 - 1.93
(m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H),
3.50 - 3.67 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.08 (dd, J=9.6, 7.0 Hz, 1 H),
4.20 - 4.27 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 2 H),
7.21 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.9
15 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例 98

(4R) - 1 - (4, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェ
ニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ス
20 ルホニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
- 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、
及び右旋性異性体) の合成

工程 98-1 : 4, 5-ジクロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-
5-メチルフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合
25 成

工程 21-1 と同手法により、2-ブロモ-1-メトキシ-4-メチルベンゼ
ン 3.02 g、4, 5-ジクロロイサチン 1.50 g を出発原料として、
表題化合物 1.23 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 360([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 336([M-H]⁻)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.31 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H),
6.64 - 6.87 (m, 3 H), 7.00 - 7.13 (m, 1 H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1 H),
7.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 10.61 (s, 1 H)

- 5 工程 98-2 : (4R) - 1 - [4, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-
5-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-
3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジア
ステレオ異性体混合物) の合成

- 工程 21-2 と同手法により、工程 98-1 で得られた化合物 600 mg
10 と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸
塩 345 mg から、表題化合物 530 mg (ジアステレオ異性体混合物 :
茶色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 478 ([M+H]⁺), 500 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

476 ([M-H]⁻)

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.54 - 5.07 (m, 19 H), 6.69 -
6.88 (m, 2 H), 6.94 - 7.21 (m, 1 H), 7.59 - 8.08 (m, 2 H), 10.75 (s, 1
H)

- 工程 98-3 : (4R) - 1 - (4, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-
20 5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキ
シ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インド
ール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同手法により、工程 98-2 にて得られた化合物 250 mg、
25 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド
170 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれ
ぞれ 93 mg (異性体 A : 無色アモルファス)、88 mg (異性体 B : 無色ア
モルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -23.0^\circ$ (c=0.170, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 732($[M+H]^+$), 754($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

731($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.42 - 1.99 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H),
2.51 (s, 3 H), 2.60 - 2.90 (m, 3 H), 3.43 (s, 4 H), 3.78 - 4.00 (m, 3
5 H), 4.48 - 4.83 (m, 2 H), 6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.82 - 7.11 (m, 3
H), 7.41 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.74 - 8.02 (m, 2 H), 8.36 (d, $J=8.7$ Hz,
1 H)

異性体B : $[\alpha]_D^{25} = +11.4^\circ$ ($c=0.199$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 732($[M+H]^+$), 754($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

10 730($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.22 - 1.51 (m, 1 H), 1.77 - 1.94
(m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.40 - 3.57 (m,
4 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H),
4.24 - 4.32 (m, 1 H), 6.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.96 (m, 2 H),
15 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.80 - 7.87 (m, 1 H),
7.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H)

実施例 99

(4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [4-メトキシ-2-(トリフルオロ
20 メトキシ)フェニル]スルホニル} - 3 - (2-メチルフエニル) - 2-オキ
ソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N,
N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 99-1 : (4R) - 1 - [5-クロロ-3 - (2-メチルフエニル) -
2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロ
25 キシン-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異
性体) の合成

工程 21-2 と同手法により、W009518105 号パンフレットの preparation14
に記載の化合物 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3 - (2-メチルフエニル)
- 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 820 mg と (4R) -

4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 591 mg から、表題化合物の2種のジアステレオ異性をそれぞれ 535 mg (異性体A: 橙色アモルファス)、223 mg (異性体B: 橙色アモルファス) 得た。

- 5 異性体A: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24.1^{\circ}$ ($c = 0.930$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 414($[\text{M}+\text{H}]^+$), 436($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 412($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.55 - 2.02 (m, 4 H), 2.34 - 2.65 (m, 7 H), 2.98 - 3.25 (m, 2 H), 3.59 - 3.76 (m, 1 H), 4.16 - 4.33 (m,

- 10 1 H), 4.67 (d, $J=4.2$ Hz, 1 H), 6.34 - 6.68 (m, 1 H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.02 - 7.46 (m, 5 H), 10.88 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.8^{\circ}$ ($c = 0.960$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 414($[\text{M}+\text{H}]^+$), 436($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 412($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.56 - 2.72 (m, 13 H), 4.25 - 5.02 (m, 3 H), 6.70 - 7.36 (m, 6 H), 7.80 - 8.07 (m, 1 H), 10.76 (s, 1 H)

- 工程99-2: (4R)-1-[5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 20 実施例2と同手法により、工程99-1にて得られた化合物 (異性体B) 150 mg、及び4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 120 mgを出発原料として、表題化合物 88 mg (黄色アモルファス)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.2^{\circ}$ ($c = 0.245$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 668($[\text{M}+\text{H}]^+$), 690($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 666($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 - 3.71 (m, 14 H), 3.91 (s, 3 H), 4.47 - 4.82 (m, 2 H), 6.75 - 7.44 (m, 7 H), 7.85 - 8.12 (m, 2 H), 8.36 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

5 実施例 100

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-
[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-
2-オキシノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロ
キシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 実施例 2 と同手法により、W001/055130 号パンフレットの preparation 3.39
に記載の化合物 : (4R)-1-[5-クロロ-3-(2,4-ジメトキシフェ
ニル)-2-オキシノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-
4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性化合物) 1
50 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル
15 クロリド 110 mg を出発原料として、表題化合物 91 mg (黄色アモル
ファス) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.4^\circ$ ($c=0.237$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 714 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 736 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

712 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.05 - 2.56 (m, 7 H), 2.77 (s, 3 H),
3.11 - 3.32 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.73 - 3.83 (m, 3 H), 3.86 - 3.96
(m, 3 H), 4.47 - 4.94 (m, 2 H), 6.23 - 6.57 (m, 2 H), 6.77 - 7.34 (m,
4 H), 7.62 - 7.99 (m, 2 H), 8.26 - 8.41 (m, 1 H)

25 実施例 101

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-1-
[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オ
キシノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-
N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程101-1: (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 5 工程21-2と同手法により、W02003/008407号パンプレットの preparation1.2に記載の化合物: 5-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.00gと(4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド塩酸塩 640mgから、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ
- 10 298mg (異性体A: 橙色アモルファス)、706mg (異性体B: 橙色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +21.0^\circ$ ($c = 0.143$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 444($[\text{M}+\text{H}]^+$), 466($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 442($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.05 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.58 - 1.90 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.07 - 3.27 (m, 2 H), 3.57 - 3.86 (m, 3 H), 4.15 - 4.33 (m, 1 H), 4.51 - 4.67 (m, 1 H), 6.45 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.74 - 6.93 (m, 2 H), 6.98 - 7.38 (m, 3 H), 8.04 (dd, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

- 20 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -19.3^\circ$ ($c = 0.842$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 444($[\text{M}+\text{H}]^+$), 466($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 442($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.93 - 1.20 (m, 3 H), 1.54 - 3.24 (m, 10 H), 3.58 - 3.92 (m, 2 H), 4.28 - 4.50 (m, 1 H), 4.63 - 4.90 (m, 2 H), 6.62 - 7.02 (m, 4 H), 7.07 - 7.35 (m, 2 H), 7.83 (dd, $J=4.6, 3.8$ Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H)
- 25

工程101-2: (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル

ホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 101-1 にて得られた化合物 (異性体 B)

- 5 150 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) -ベンゼンスルホニル クロリド 110 mg を出発原料として、表題化合物 110 mg (無色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -168^\circ \quad (c=0.188, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 698 ([M+H]⁺), 720 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

- 10 696 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.08 - 2.26 (m, 7 H), 2.36 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 3.04 - 3.20 (m, 1 H), 3.77 - 4.11 (m, 5 H), 4.56 - 4.86 (m, 2 H), 6.71 - 7.12 (m, 6 H), 7.15 - 7.32 (m, 2 H), 7.69 - 7.83 (m, 1 H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1 H)

15

実施例 102

- (4R) - 1- (5-クロロ-3- (2, 5-ジメトキシフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 20

工程 102-1 : (4R) - 1- [5-クロロ-3- (2, 5-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 25 工程 21-2 と同手法により、W003/008407 号パンフレットの Preparation.

1.17 に記載の化合物 : 5-クロロ-3- (2, 5-ジメトキシフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.00 g と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 609 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ

280mg (異性体A: 橙色アモルファス)、541mg (異性体B: 橙色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +105^\circ$ ($c=0.211$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 482($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 458($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.56 – 2.06 (m, 2 H), 2.35 – 2.70 (m, 6 H), 3.02 – 3.85 (m, 9 H), 4.15 – 4.31 (m, 1 H), 4.56 – 4.64 (m, 1 H), 6.44 – 6.54 (m, 1 H), 6.71 – 6.96 (m, 3 H), 7.10 – 7.25 (m, 1 H), 7.64 – 7.79 (m, 1 H), 10.54 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -263^\circ$ ($c=0.562$, CHCl_3)

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 482($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 458($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.56 – 4.96 (m, 19 H), 6.72 – 6.91 (m, 4 H), 7.17 (dd, $J=8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 7.36 – 7.64 (m, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

- 15 工程102-2: (4R)-1-(5-クロロ-3-(2,5-ジメトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシー-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 20 実施例2と同手法により、工程102-1にて得られた化合物 (異性体B) 150mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ペンゼンスルホニルクロリド 110mgを出発原料として、表題化合物 61mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -248^\circ$ ($c=0.065$, CHCl_3)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 714($[\text{M}+\text{H}]^+$), 736($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 712($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.03 – 4.21 (m, 20 H), 4.48 – 4.94 (m, 2 H), 6.58 – 7.61 (m, 7 H), 7.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H).

実施例 103

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 103-1: 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成
 工程 21-1 と同手法により、3-プロモ-4-メトキシトルエン 4.36 g、5-クロロイサチン 2.81 g を出発原料として、表題化合物 4.27 g (薄茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 326 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 302 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.72 - 6.87 (m, 3H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.3 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

工程 103-2: (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成の合成

工程 21-2 と同手法により、工程 103-1 で得られた化合物 1.00 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 641 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 211 mg (異性体 A: 橙色アモルファス)、387 mg (異性体 B: 橙色アモルファス) を得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +17.5^\circ$ ($c = 0.136$, CHCl $_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 444 ($[M+H]^+$), 466 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 442 ($[M-H]^-$)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.54 - 1.91 (m, 2 H), 2.31 - 2.61 (m, 9 H), 3.09 - 3.28 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.66 (dd, J=8.7, 6.1 Hz, 1 H), 4.16 - 4.32 (m, 1 H), 4.51 - 4.59 (m, 1 H), 6.47 - 6.53 (m, 1 H), 6.80 (dd, J=8.2, 2.5 Hz, 2 H), 7.07 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H)
- 異性体B : $[\alpha]_D^{25} = -21.4^\circ$ (c=0.266, CHCl₃)
- MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 442([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.51 - 1.95 (m, 2 H), 2.12 - 3.15 (m, 10 H), 3.47 (s, 3 H), 4.30 - 4.52 (m, 2 H), 4.70 - 4.95 (m, 2 H), 6.70 - 6.88 (m, 3 H), 6.97 - 7.26 (m, 2 H), 7.65 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

- 工程103-3 : (4R) -1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフエニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシー-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例2と同手法により、工程103-2にて得られた化合物 (異性体B) 100mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 80mgを出発原料として、表題化合物 53mg (無色アモルファス) を得た。

- $[\alpha]_D^{25} = -18.6^\circ$ (c=0.447, CHCl₃)
- MS (ESI pos.) m/z : 698([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 696([M-H]⁻)
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.04 - 2.04 (m, 4 H), 2.15 - 2.57 (m, 6 H), 2.68 - 3.75 (m, 7 H), 3.90 (s, 3 H), 4.52 - 4.91 (m, 2 H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.83 - 7.40 (m, 5 H), 7.56 - 7.74 (m, 1 H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

実施例104

(4R)-1-[5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-3-(2-ビニルフエニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-

5 N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

工程104-1:5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-ビニルフエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程21-1と同手法により、1-プロモ-2-ビニルベンゼン 10.0 g、5-クロロイサチン 4.72 gを出発原料として、表題化合物 5.7

10 1 g(薄茶色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 308([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 5.04 (dd, J=10.9, 1.4 Hz, 1 H), 5.45 (dd, J=17.2, 1.5 Hz, 1 H), 6.47 - 6.60 (m, 1 H), 6.84 - 6.94 (m, 3 H), 7.27 - 7.46 (m, 4 H), 7.74 (dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1 H), 10.67 (brs,

15 1 H)

工程104-2: (4R)-1-[5-クロロ-2-オキソ-3-(2-ビニルフエニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体、及び右

20 旋性異性体)の合成

工程21-2と同手法により、工程104-1で得られた化合物 1.50 gと(4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド塩酸塩 1.53 gから、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 555 mg(異性体A:茶色固体)、394 mg(異性体B:茶色固体)得た。

25 異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +33.1^\circ$ (c=0.070, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 426([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.70 (s, 1 H), 1.78 - 1.91 (m, 1 H), 2.36 - 2.61 (m, 6 H), 2.89 - 3.05 (m, 1 H), 3.11 - 3.40 (m, 1 H),